

**PHARMAKOKINETISCHE UND KLINISCHE
UNTERSUCHUNGEN ZUR WIRKSAMKEIT
VON MEDROXYPROGESTERONACETAT**

STEFAN N. WILlich

1985

Aus der
Medizinischen Klinik III / Klinikum Großhadern
der Universität München
Direktor: Professor Dr. W. Wilmanns

PHARMAKOKINETISCHE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN
ZUR WIRKSAMKEIT VON MEDROXYPROGESTERONACETAT

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Stefan N. Willich
aus Düsseldorf

1985

Mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Privatdozent Dr. K. Possinger
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. Wilmanns
Dekan:	Professor Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung: 5. Juni 1986	

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit
von Dezember 1982 bis Juli 1985 in der
Medizinischen Klinik III / Klinikum Großhadern
der Ludwig-Maximilians-Universität München
durchgeführt.

Herrn Privatdozent Dr. K. Possinger danke ich
herzlich für die Themenstellung, für sein
stetes Interesse an der Arbeit und für viele
wertvolle Anregungen.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554808_0016

et dubitemus adhuc virtutem extendere factis?

Vergil

INDEX

1.	VORBEMERKUNG	1
2.	EINLEITUNG	2
2.1.	Hormonelle/Chemotherapeutische Therapie	2
2.2.	Medroxyprogesteronacetat (MPA)	4
2.2.1.	Historische Entwicklung	4
2.2.2.	Wirkmechanismen	5
3.	PROBLEMSTELLUNG / STUDIENZIELE	6
4.	EXPERIMENTELLER TEIL	8
4.1.	Methodik	8
4.1.1.	MPA-Bestimmung	8
4.1.2.	Chemikalien	8
4.1.3.	Verfahren	9
4.1.3.1.	MPA-Standard	9
4.1.3.2.	MPA-Antikörper	9
4.1.3.3.	Seren/Exsudate	10
4.1.3.4.	Extraktion	10
4.1.3.5.	Wirkungsgrad	11
4.1.3.6.	Radioimmunoassay-Ansatz	12
4.1.3.7.	Berechnung der Ergebnisse	13
4.2.	Ergebnisse	14
4.2.1.	Aufsättigungsphase	14
4.2.2.	MPA-Medikamentenspiegel	16
4.2.3.	MPA-Therapieerfolg	18
4.2.4.	MPA und Cortisol	19
4.2.5.	MPA und Prolaktin	19
4.3.	Diskussion	23
5.	KLINISCHER TEIL	29
5.1.	Methodik	29
5.1.1.	Studienstruktur	29
5.1.1.1.	Allgemein	29
5.1.1.2.	Therapiedauer	29
5.1.1.3.	Auswahlkriterien	29
5.1.1.4.	Ausschlußkriterien	30
5.1.1.5.	Abbruchkriterien	30
5.1.1.6.	Studienprotokoll	30

5.1.1.6.1.	Anamnese	32
5.1.1.6.2.	Tumorstaging	32
5.1.1.6.3.	Prognosekriterien	32
5.1.1.6.4.	Applikationsmodus	35
5.1.1.6.5.	Medikamentenanamnese	35
5.1.1.6.6.	Laborparameter	35
5.1.1.6.7.	MPA-Aufsättigung	37
5.1.1.6.8.	Erfolgskontrolle objektiv	37
5.1.1.6.9.	Erfolgskontrolle subjektiv	38
5.1.1.6.10.	Nebenwirkungen	39
5.1.2.	Multicenterstudie	40
5.1.3.	Patientencharakteristik	42
5.2.	Ergebnisse	53
5.2.1.	Therapieende	53
5.2.2.	Auswertbarkeit	54
5.2.3.	Therapieresultat objektiv	55
5.2.4.	Therapieresultat subjektiv	58
5.2.4.1.	Leistungsindex	58
5.2.4.2.	Schmerzindex	59
5.2.5.	Therapieeffekt	60
5.2.5.1.	Metastasenlokalisation	60
5.2.5.2.	Hauptmetastasierungslokalisation	62
5.2.5.3.	Applikationsmodus	63
5.2.5.4.	Kombinationstherapie	64
5.2.6.	Nebenwirkungen	65
5.2.7.	Laborparameter	67
5.2.7.1.	Laborwertbewegung	67
5.2.7.2.	Laborwerte/Metastasierungslokalisation	72
5.2.8.	Medikation	79
5.2.9.	Mammakarzinom	81
5.2.9.1.	Patientencharakteristik	81
5.2.9.2.	Therapieerfolg	82
5.2.9.3.	Prognosekriterien	82
5.2.9.3.1.	Risk-Status	82
5.2.9.3.2.	Rezidivfreies Intervall	87
5.2.9.3.3.	Metastasierung	91
5.2.9.3.3.1.	Metastasierungslokalisation	91
5.2.9.3.3.2.	Metastasenzahl	92

5.2.9.3.4.	Rezeptorenstatus	93
5.2.9.3.5.	Menopausenstatus	97
5.2.9.3.6.	Vortherapie	99
5.2.9.3.7.	Therapieerfolg	103
5.2.9.3.8.	Sonstige	103
5.2.9.4.	Hormonparameter	105
5.2.9.4.1.	Prolaktin	105
5.2.9.4.2.	Cortisol	108
5.2.10.	Nierenzellkarzinom	110
5.3.	Diskussion	111
5.3.1.	Grundsätzliche Überlegungen	111
5.3.2.	Therapieresultat	114
5.3.3.	Nebenwirkungen	120
5.3.4.	Laborparameter	123
5.3.5.	Hormonparameter	127
5.3.5.1.	Cortisol	127
5.3.5.2.	Prolaktin	127
5.3.6.	Prognosekriterien	129
6.	STATISTISCHER TEIL	137
7.	ZUSAMMENFASSUNG	141
8.	ANHANG	143
9.	LITERATUR	157

1. VORBEMERKUNG

Das Mammakarzinom stellt eine Erkrankung von weitreichender Bedeutung dar. Mit etwa 25.000 Neuerkrankungen und 12.000 Todesfällen pro Jahr in der Bundesrepublik Deutschland ist es die häufigste Tumorerkrankung der Frau (8). 15% aller weiblichen Krebstodesfälle sind auf ein metastasierendes Mammakarzinom zurückzuführen, etwa jede 15. Frau (7%) erkrankt heute daran, und die Tendenz ist, wie in der übrigen westlichen Welt, ansteigend (94, 111).

Von allen am Mammakarzinom erkrankten und primär lokalradikal und eventuell adjuvant systemisch oder strahlentherapeutisch behandelten Patientinnen erleiden 50-65% ein Rezidiv, diese haben eine 3-Jahres-Überlebensrate von nur 30% (42, 95).

Für die Frauen mit metastasierendem Krankheitsgeschehen gibt es nach dem Stand der Wissenschaft keine Heilung, es gibt nur die Möglichkeit einer lebensverlängernden systemischen Therapie. Dem eventuellen Erfolg einer solchen Palliativtherapie stehen oft eingreifende Nebenwirkungen und ein hohes Maß an psychischer Belastung gegenüber.

Die systemische Therapie ist auf einer Plateauphase angelangt. Qualitativ effektivere Behandlungsmöglichkeiten sind heute nicht zu erwarten, immunologische Methoden könnten eventuell langfristig Relevanz für die Tumorthherapie bekommen. Heutiges Ziel der klinisch onkologischen Forschung muß die Therapieoptimierung im Rahmen der potentiellen Maßnahmen sein.

In dem Spannungsfeld der großen gesundheitspolitischen und psychosozialen Bedeutung des Mammakarzinoms einerseits und der Aufgabe klinischer Forschung andererseits ist die persönliche Motivation zu dieser Studie begründet.

2. EINLEITUNG

2.1. Hormonelle / Chemotherapeutische Therapie

Im ausgehenden 19. Jahrhundert wurde die Oophorektomie mit Erfolg als hormonelle Therapie an Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom durchgeführt (7, 91, 103). Bis zum Beginn der Chemotherapie-Ära 1946 stellten endokrine Behandlungsmaßnahmen in ablativer oder additiver Form die einzige Möglichkeit dar, metastasierende Mammakarzinome in ihrem Wachstum zu beeinflussen (6).

Ende der 40er Jahre richtete sich das Interesse auf neuentdeckte zytostatische Medikamente (Methlorethamin, Amethopterin, 6-Mercaptopurin), die mit Erfolg als Monotherapien hauptsächlich auf rein empirischer Basis angewandt wurden.

Um 1960 wurden Gestagene in die klinische Onkologie eingeführt (2.2.1). Am unausgewählten Kollektiv metastasierender Mammakarzinome betrugen die Responsequoten damals ca. 25%, die verbesserten Methoden bei zytostatischer Applikation (Erforschung von Zellkinetiken und deren Relevanz für pharmakokinetische Konzepte), besonders aber die Einführung von Polychemotherapieschemata (Cooper (22), Brunner (15), Blumenschein (10), Salmon-Jones (90)) in den 70er Jahren ließen die hormonelle Therapie wieder in den Hintergrund treten.

Die Erkenntnis der Bedeutung von Steroidhormonrezeptoren für hormonelle Therapiemaßnahmen 1975 (46,51,59) und die Einführung hoher Gestagendosen in der Hormontherapie (2.2.1.) waren Ursache für den Aufschwung der Gestagentherapie in den letzten Jahren. Immerhin wurden am selektionierten Krankengut (östrogen- und progesteronrezeptorpositive Tumoren) Responsequoten bis über 70% erreicht und lagen damit in der Größenordnung von chemotherapeutischen Maßnahmen.

Zur Optimierung der Gestagentherapie im Rahmen der vorhandenen Möglichkeiten sind wichtige Probleme ungeklärt. Kontrovers diskutiert wurde immer wieder die Frage der Dosierung und der Applikationsform der Gestagene.

Das Problem, den effektiven Wirkspiegel zu bestimmen, wurde meist klinisch empirisch gelöst. Spiegelmessungen der Gestagene im Serum oder in malignen Exsudaten wurden bisher nur in wenigen Studien durchgeführt und erbrachten keine einheitlichen Resultate.

Dabei scheint eine Spiegelkontrolle unter Umständen sinnvoll zu sein, um der Variabilität der relativ kleinen Resorptionsanteile (bei p.o. Applikation) therapeutisch begegnen zu können.

Nicht ausgereift sind weiterhin Stratifikationsmodelle für eine Zuteilung der Patienten zu prognostischen Gruppen. Eine einheitliche prognostische Einteilung wäre wünschenswert, um im Einzelfall optimale Zytostase und Lebensverlängerung wählen zu können.

Nur marginal sind die Nebenwirkungen einer Gestagentherapie untersucht worden. Sie schienen im Vergleich zu den eingreifenden Belastungen einer Chemotherapie als weich und relativ benigne vernachlässigbar zu sein.

2.2. Medroxyprogesteronacetat (MPA)

2.2.1. Historische Entwicklung

Die Erstsynthese des MPA gelang im Jahr 1958 im Zuge der Entwicklung von Langzeitantikonzeptiva (5,88).

MPA (17-acetoxy-6-methyl-4-pregnen-3,20-dion) ist ein Derivat des Progesterons mit einer Methylgruppe in der "6"-Position und einer mit Essigsäure veresterten "17"-Hydroxylgruppe (99). MPA weist (parenteral oder oral zugeführt) ausgeprägte Gestageneigenschaften auf (5,88). Es hat außerdem antiöstrogene, antiandrogene, antigonadotrope, corticoide und corticotrope Effekte (38).

Die erste klinische Anwendung erfolgte gegen Ende der 50er Jahre als Therapeutikum bei Endometriose und habituellem Abort (30). 1963 folgten die ersten klinischen Versuche als Antikonzeptivum, die ersten Berichte über Erfolge datieren von 1966 (21,112). Außer bei der Konzeptionskontrolle wurde MPA in der Therapie verschiedener maligner Prozesse eingesetzt, beim Adenokarzinom des Endometriums (2,11), beim Nierenzellkarzinom (75), beim Prostatakarzinom (85), beim Ovarialkarzinom (60), bei Knochentumoren (20) und bei malignen Hodenerkrankungen (9).

In der Therapie des metastasierenden Mammakarzinoms sind erste klinische Anwendungen mit niedrigen Dosen (40-200 mg/die p.o.) erstmals 1962 beschrieben (43), allerdings erbrachte die Therapie nicht die Erfolge der chemotherapeutischen Therapie. Die ersten Versuche mit kontinuierlich hoch dosierter MPA-Behandlung (1000 mg/die und mehr) sind (i.m.) 1974 (77) und (p.o.) 1977 (78) von Panutti et al. veröffentlicht worden. Dieses Konzept wurde seitdem mit ermutigenden Ergebnissen verfolgt und weiterentwickelt.

2.2.2. Wirkmechanismen

Die Wirkung des MPA in der Therapie des Mammakarzinoms beruht nach den heutigen Erkenntnissen auf folgenden Mechanismen:

1. Direkte Wirkungen an der Tumorzelle:

- a) Inhibition der Nukleinsäuresynthese (73,74)
- b) Inhibitorische Aktivität auf den Transport des Östrogens von zytoplasmatischen zu Kernrezeptoren (101).
- c) Bis zu 85% wird die Bindung des Östradiols an zytoplasmatische Rezeptoren gehemmt (34).
- d) Hemmung der Östrogenrezeptorsynthese (104).
- e) Reduktion der Mitoserate (3).

2. Interhormonelle Kontrollmechnismen:

- a) Inhibition der FSH-Freisetzung aus der Hypophyse, dadurch Blockierung der ovariellen Sekretion von Östrogenen (65).
- b) Gesteigerte Metabolisierung der Androgene in der Leber (Induzierung einer Leberreduktase), wodurch die Möglichkeit der Umwandlung der Androgene in Östrogene eingeschränkt wird (41).
- c) Vermehrte intrazelluläre Synthese der E_2 -Dehydrogenase, dadurch aktive Erniedrigung des E_2 (Östradiol-)Spiegels im Intrazellularraum (105).
- d) Hemmung der LH-Freisetzung aus der Hypophyse und dadurch Verminderung der zirkulierenden Testosteronmenge (56).

3. PROBLEMSTELLUNG / STUDIENZIELE

Ziel unserer Untersuchung war die Beurteilung der Effektivität einer Therapie metastasierender Karzinome mit hoch dosiertem Medroxyprogesteronacetat. Hierzu dienten experimentelle Untersuchungen, klinische Untersuchungen und eine statistische Auswertung.

Im Vordergrund standen die Ermittlung des objektiven Therapieeffekts (Responserate, Remissionsdauer, Überlebenszeit), des subjektiven Therapieeffekts (Leistungsveränderung, Schmerzerleben) und die Ermittlung der individuellen MPA-Konzentrationen im Serum und in malignen Exsudaten der Patienten (damit am Ort des Tumorgeschehens), sowie die Klärung der klinischen Wertigkeit ihrer Bestimmung. Der Therapieeffekt wurde zudem in Abhängigkeit von der Metastasierungslokalisation, dem Applikationsmodus, der Medikation und eventueller zytostatischer Cotherapie untersucht.

Daneben ermittelten wir die Quantität und Qualität aufgetretener Nebenwirkungen einer hoch dosierten MPA-Therapie und ihre mögliche Abhängigkeit von verschiedenen prognostischen Kriterien.

Untersucht wurden Laborparameterveränderungen und deren mögliche prognostische Relevanz, wobei ein Hauptaugenmerk auf Cortisol und Prolaktin gerichtet wurde, um die klinische Wertigkeit ihrer Serumkonzentration in der Abhängigkeit vom Therapieeffekt zu erhellen.

In einer gesonderten Analyse der Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom wurde die Abhängigkeit des Therapieeffekts (Responserate, Remissionsdauer, Überlebenszeit) von verschiedenen Prognosekriterien, Metastasierungslokalisation, Anzahl der Metastasenloci, Menopausenstatus, Hormonrezeptoren und Vortherapie dargestellt, wie auch die Abhängigkeit der Überlebensdauer nach Erstmetastasierung vom Therapieerfolg und von verschiedenen Prognosekriterien.

Die ursprünglich geplante Messung der zytostatischen in vivo Aktivität von Medroxyprogesteronacetat durch konsekutive Stoffwechseluntersuchungen entfiel wegen der geringen Anzahl der Patienten mit malignen Exsudaten.

4. EXPERIMENTELLER TEIL

4.1. Methodik

4.1.1. MPA-Bestimmung

Für die Bestimmung von Medroxyprogesteronacetat (MPA) im Serum und in Exsudaten wurden prinzipiell Gas-Flüssigkeitschromatographische Verfahren (57,63) und Radioimmunoassays (25,52) entwickelt, beide jedoch in verschiedenen methodischen Varianten.

Serumspiegel von MPA, die nach unterschiedlichen Methoden ermittelt wurden, sind nur eingeschränkt miteinander vergleichbar. MPA liegt im Organismus nicht nur in der unpolaren Wirkform vor, sondern wird metabolisiert und bildet konjugierte, polare Moleküle. Aufgrund dieser Metabolitenfraktion und ihrer unterschiedlichen meßmethodischen Erfassung ergeben sich Serumspiegelunterschiede in der chromatographischen und der radioimmunologischen Bestimmung. Auch zwischen den verschiedenen Radioimmunoassays sind die Ergebnisse in Abhängigkeit vom Extraktionsverfahren und dem verwendeten Antiserum variabel und somit nicht direkt vergleichbar (44).

Für unsere MPA-Spiegelbestimmungen wandten wir eine radioimmunologische Methode an, die vom Immunologia Istituto Ricerche der Firma Farmitalia Carlo Erba (Mailand) in Anlehnung an (93) entwickelt worden war. In Details wurden von uns Modifikationen vorgenommen.

4.1.2. Chemikalien

Das gereinigte MPA zur Herstellung der Standardlösungen wurde freundlicherweise von der Firma Farmitalia Carlo Erba zur Verfügung gestellt, wie auch der MPA-Antikörper, der als tracer verwendet wurde. Das mit Tritium markierte ^3H -MPA (von New England Nuclear (NEN) bezogen) wurde in einem Benzol-Äthanol-Gemisch geliefert, mit einer spezifischen Aktivität von 40,5 Ci/mmol.

Für die Lösungen verwendeten wir Phosphatpuffer, 0,1% Gelatine (Bactogelatin, DIFCO) und 10% Methylalkohol (PGM-Puffer). Petrolbenzin (Fraktion 35° bis 50°) diente zur Extraktion. Mit einer 2%-igen Kohlelösung (Fluka-Darco G 60), 0,2% Dextran T 70 (Pharmacia) enthaltend, wurden die freien von den gebundenen MPA-Molekülen getrennt. Die Szintillationslösung wurde von der Firma Rialuma Packard bezogen.

4.1.3. Verfahren

4.1.3.1. MPA-Standard

Die MPA Stammlösung enthielt 2 µg/ml MPA in Äthanol. Sie wurde für jeden Versuch neu angesetzt. Die MPA-Standardreihe wurde (qua Verdünnung in PGM-Puffer) direkt vor dem Test hergestellt und hatte folgende Konzentrationen:

Standard:	1	2	3	4	5	6	7	8	z
MPA (ng/ml):	200	100	50	25	12,5	6,25	3,125	1,56	0

4.1.3.2. MPA-Antikörper

Der MPA-Antikörper wurde uns in gelöstem Zustand zur Verfügung gestellt, bei -25°C gelagert und direkt vor den Versuchen aufgelöst und mit Phosphatpuffer verdünnt. In einem Vorversuch mußte jeweils die Bindungskapazität des analytischen Systems neu eintitriert werden (4.1.3.7.). Hieraus ergab sich die Verdünnungskonzentration. Der verdünnte Antikörper wurde nicht wieder eingefroren, sondern bei eventuellem Überschuß verworfen.

4.1.3.3. Seren / Exsudate

Das Blut der Patienten und die Exsudate (Pleurapunktate) wurden in 2 EDTA-Röhrchen zu je 4 ml gefüllt, von den Stationen direkt ins Labor abgeholt, dort zentrifugiert (10 Min. bei 3500 U/min.), das Serum auf 3 Eppendorf-Hütchen verteilt (um bequem mehrfach Bestimmungen durchführen zu können) und bei -20°C eingefroren.

Von auswärtigen Kliniken wurde das Blut entweder mit dem Taxi nach Großhadern transportiert (im Falle Klinikum Rechts der Isar) bzw. bereits zentrifugiert eingefroren in einem Dewar-Gefäß oder gekühlt in einer Thermoskanne versandt.

In einer Versuchsreihe hatten wir festgestellt, daß der MPA-Aktivitätsverlust im Serum noch nach einer Woche Lagerung in Raumtemperatur zu vernachlässigen und somit Kühlung nur relativ erforderlich war. Direkt vor dem Versuch wurden die Seren und Exsudate nochmals zentrifugiert (10 Min. bei 3500 U/min.), um korpuskuläre Verunreinigungen zu vermeiden.

4.1.3.4. Extraktion

MPA existiert im Blut sowohl in der unkonjugierten, unpolaren Wirkform, als auch konjugiert als Metabolit (64) und damit polar. Um die Konzentration der unkonjugierten Wirkform zu erhalten, wurden zunächst alle Seren und die Standard-MPA-Lösungen folgender Extraktionsprozedur unterzogen:

In Pyrex-Glasröhrchen mit ca. 15 ml Kapazität wurden 0,25 ml Serum oder Standardlösung gegeben und 5 ml des Petrolbenzins hinzugeführt. Nach Verschließen mit einem Teflonverschluß (resistent gegen organische Lösungsmittel) wurden die Gläschen heftig auf dem Vortex-Mixer geschüttelt (ca. 30 sec.). Anschließend wartete man die Trennung der wässerigen von der Petrolbenzinphase ab. 4 ml der Benzinphase wurden abgezogen, in ein Reagenzglaschen gegeben und unter leichtem Stickstoffstrom das Benzin verdampft.

Hierzu war die Sonderanfertigung einer Pipettenspitze notwendig, da die üblichen Fabrikate zu große Durchmesser hatten, wir aber auf die Pyrex-Glasröhrchen wegen des Teflonverschlusses angewiesen waren. Für den Verdampfungsvorgang wurde eine Verdampfungsanlage konzipiert, mit der rechenartig in alle 48 Glasröhrchen eines Reagenzglasständers zuleitende Röhrchen gelassen werden konnten, über die dann Stickstoff mit beliebigem Druck in die Glasröhrchen geleitet werden konnte. Die Anlage wurde aus Messingröhrchen in den Laborwerkstätten des Klinikums gelötet. Der zurückgebliebene Extrakt wurde mit 4 ml PGM-Puffer unter vorsichtigem Schütteln auf dem Vortex-Mixer gelöst.

4.1.3.5. Wirkungsgrad

Der Wirkungsgrad der Extraktion wurde vor jedem Versuch in folgender Weise ermittelt:

Eine Lösung von ^3H -MPA in PGM-Puffer mit ca. 25.000 CPM/ml wurde angesetzt. 40 μl der Lösung (ca. 1000 CPM/ml) wurden mit 0,25 ml normalem Serum (Poolserum) gemischt und für 30 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend wurde eine Extraktion (4.1.3.4.) durchgeführt.

Von den am Ende vorliegenden 4 ml des PGM-Puffers, in denen sich der gelöste Extrakt befand, wurden 0,5 ml (1/10 des vorgegebenen Gesamtvolumens) in Zählgläschen gegeben und 5 ml der Szintillationsflüssigkeit zugefügt. Die Radioaktivität wurde in einem Flüssigkeitsszintillationszählgerät (Typ Packard) gezählt (Gläschen A).

40 μl der ^3H -MPA-Lösung wurden insgesamt gezählt, ohne daß sie vorher einer Extraktion unterworfen wurden. (Gläschen B). Es wurden jeweils Doppelansätze hergestellt.

Der Extraktionsertrag (Wirkungsgrad der Extraktion) EY wurde mit der Formel ermittelt:

$$EY = \frac{10 \times \text{Durchschnittswert der CPM Gläschen A}}{\text{Durchschnittswert der CPM Gläschen B}} \times 100$$

Der Wert für den Wirkungsgrad sollte ungefähr bei 80% der gesamt vorgelegten ^3H -MPA-Menge liegen.

4.1.3.6. Radioimmunoassay-Ansatz

In kleine Glasröhrchen gaben wir folgende Lösungen:

- 0,1 ml MPA Antikörper
- 0,1 ml ^3H -MPA-Lösung mit ca. 100.000 CPM/ml
- 0,5 ml Standardlösung oder
Serumprobe oder
PGM-Puffer (entsprechend der Standardlösung z)

Zur Ermittlung der insgesamt vorliegenden Radioaktivität wurden 2 Reagenzgläschen mit jeweils 0,1 ml der ^3H -MPA-Lösung und 0,5 ml des PGM-Puffers beschickt.

Prinzipiell wurden immer Doppelansätze hergestellt.

Alle Gläschen wurden sorgfältig auf dem Vortex-Mixer geschüttelt und über Nacht bei 4°C inkubiert.

Wir stellten die Proben in ein Eisbad, das im Kühlraum deponiert wurde. Im Eisbad wurden nun durch Zugabe von 0,5 ml der Kohle-Dextran-Lösung zu den Reagenzgläschen (außer in den Gläschen zur Bestimmung der Gesamtaktivität) die freien von den gebundenen MPA-Moleküle getrennt. Jede Probe wurde auf dem Vortex Mixer geschüttelt und nach genau 10 Minuten zentrifugiert (10 Min. bei 3500 U/min.). Wir verwendeten eine Kühlzentrifuge, um eine Temperatur von 4°C aufrechtzuerhalten.

Wichtig war, daß die Verteilung der Kohle-Dextran-Suspension nicht länger als 10 Minuten dauerte, da ein länger andauernder Kontakt zwischen der Suspension und dem Antigen-Antikörper-Komplex letzteren zerstören könnte. Die Suspension wurde unter ständiger Rührung (Magnetrührung) kühl gehalten, während sie zu den Proben gegeben wurde. Der, die gebundene Fraktion enthaltende, klare Überstand wurde in Zählgläsern dekantiert, 5 ml Szintillationslösung hinzugegeben, erneut geschüttelt und darauf die Radioaktivität 3 Minuten lang im Zähler gemessen.

4.1.3.7. Berechnung der Ergebnisse

Die Bindungskapazität des analytischen Systems (BK) wurde mit folgender Formel ermittelt:

$$BK = \frac{\text{Durchschnittliche CPM-Werte der Standardlösung } z}{\text{Durchschnittliche CPM-Werte der Gesamtaktivität}} \times 100$$

Die Bindungskapazität des analytischen Systems wurde jeweils in einem Vorversuch auf 35-45% der Gesamtaktivität titriert, da das analytische System bei diesem Wert die relativ günstigste "Bandbreite" und somit die exaktesten Werte liefert.

Nach der Ermittlung der durchschnittlichen CPM jedes Punktes der Standardkurve und der entsprechenden Serumproben (B), wurden diese Werte durch den durchschnittlichen CPM-Wert der Standardlösung z dividiert:

$$\frac{B}{Z} \% = \frac{\text{Durchschnittliche CPM der zu bestimmenden Probe oder der Standardlösung}}{\text{Durchschnittliche CPM der Standardlösung } z} \times 100$$

Auf semilogarithmischem Papier wurden auf der Abszisse die verschiedenen Konzentrationen der Standardlösungen abgetragen und auf der Ordinate die entsprechenden Werte $\frac{B}{Z} \times 100$. Nun konnten die MPA-Konzentrationen der Proben direkt (in ng/ml) aus der Standardkurve abgelesen werden.

4.2. Ergebnisse

4.2.1. Aufsättigungsphase

Bei 21 Patienten konnte durch kontrollierte Blutabnahmen jeweils nach 4, 8, 12, 24 Stunden, darauf jeden Tag bis zum Ablauf einer Woche die Aufsättigungsphase bestimmt werden (Abb. 1). Diese Patienten waren alle stationär im Klinikum Großhadern. Die Applikation erfolgte täglich am Morgen in einer Dosis von 1500 mg/die p.o..

Der Medianwert 4 Stunden nach der initialen Applikation betrug 51 ng/ml, nach 8 Stunden wurde mit 65 ng/ml der Spitzenwert des 1. Tages erreicht, der nach 12 Stunden auf 43 ng/ml und nach 24 Stunden auf 26 ng/ml absank.

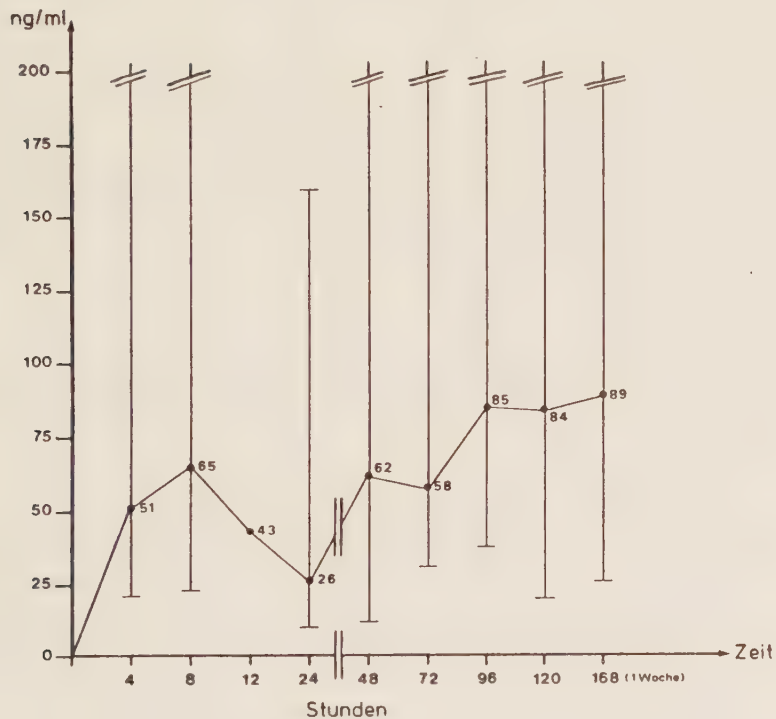
Nach 2 Tagen betrug der Serumspiegel Median 62 ng/ml, nach 3 Tagen 58 ng/ml, nach 4 Tagen 85 ng/ml und nach 5 Tagen 84 ng/ml. Nach einer Woche war mit 89 ng/ml ein steady state erreicht.

In der Abbildung 1 ist zu jedem Medianwert in schematisierter Weise der range dargestellt. Die MPA-Standardreihe erlaubte nur einen Referenzbereich von 1,56 ng/ml bis 200 ng/ml. Diesen Referenzbereich hatten wir gewählt, um in dem klinisch interessanten Bereich eine möglichst exakte Spiegelbestimmung zu ermöglichen. Werte, die diesen Bereich über- oder unterschritten, wurden in der Abbildung kenntlich gemacht (durchbrochener range).

Im Verlauf der weiteren Darstellung wurden Werte von > 200 ng/ml als Werte von 200 ng/ml behandelt.

Abb. 1: MPA-Spiegel in der Aufsättigungsphase (1. Woche von Beginn der Therapie)

MPA-level (Aufsättigungsphase)



4.2.2. MPA-Medikamentenspiegel

Bei 76 Studienpatienten war während der Therapie die Serumkonzentration des MPA gemessen worden und konnte in die Analyse einbezogen werden. Bei 10 der 76 Patienten waren zusätzlich in Pleuraexsudaten die MPA-Konzentrationen ermittelt worden, somit quasi am Wirkort, der Tumorzelle (Tab. 1).

Zum Zeitpunkt des eventuellen Responseeintrittes wurde für die Patienten ein Median von 160 ng/ml ermittelt, range 167 (33-200), die Standardabweichung betrug 58 ng/ml. Der Median sämtlicher unter der Therapie gemessenen Werte betrug 90 ng/ml, range 197 (3-200), die Standardabweichung 59,6 ng/ml. Zum Zeitpunkt der Diagnose des Relapses oder der primären Progression wurde ein Median von 60 ng/ml ermittelt, range 183 (17-200), die Standardabweichung betrug 57,7 ng/ml.

Der Median der MPA-Spiegel in den malignen Exsudaten war unter der Therapie 35 ng/ml, range 128 (7-135), die Standardabweichung 46,8 ng/ml. Dieser Wert entspricht 38,9% der MPA-Serumkonzentration.

In einer Aufschlüsselung in die Responder (CR,PR,NC) und die Nonresponder (PD) wurden nur die Mammakarzinompatienten mit beurteilbarem Therapieeffekt berücksichtigt, um eine möglichst homogene Patientengruppe zu erreichen (Tab. 2). Bei Responseeintritt ermittelten wir für die Responder einen Median von 160 ng/ml, range 167 (33-200).

Zum gleichen Zeitpunkt (nach 3 Monaten) ermittelten wir für die Nonresponder bei Diagnose der Progression einen Median von 72 ng/ml, range 183 (23-200). Dies entspricht 45% des Responderwertes. Unter der gesamten Therapie betrug der Spiegel der Responder 99 ng/ml, range 191 (9-200) und der Nonresponder 101, range 177 (23-200). Beim Relaps war der Responderspiegel auf 48 ng/ml, range 163 (17-180) abgesunken.

Tab. 1: MPA-Medikamentenspiegel in Serum und Exsudat im Verlauf der Therapie (Medianwerte in ng/ml)

Responseeintritt – Median unter Therapie – Progression

	Median (ng/ml)	range	Standardabweichung
Serum			
Responseeintritt (CR, PR, NC)	160	167 (33-200)	58,0
unter Therapie	90	197 (3-200)	59,6
Progression	60	183 (17-200)	57,7
Exsudat			
unter Therapie	35	128 (7-135)	46,8

Tab. 2: MPA-Medikamentenspiegel im Serum und Exsudat im Verlauf der Therapie (Medianwerte in ng/ml) in Abhängigkeit vom Therapieeffekt (Responder vs. Nonresponder)

	Responder (CR,PR,NC)		Nonresponder (PD)	
	Med.	range	Med.	range
Serum				
Responseeintritt bzw. bei prim. Progression	160	167 (33-200)	72	183 (17-200)
unter Therapie	99	191 (9-200)	101	177 (23-200)
Relaps	48	163 (17-180)	-	-
Exsudat				
unter Therapie (nach Aufsättigung)	35	124 (11-135)	67	65 (35-100)

Der Medianwert der Exsudatproben unter der gesamten Therapie betrug bei den Respondern 35 ng/ml, range 124 (11-135) und bei den Nonrespondern 67 ng/ml, range 65 (35-100).
Verglichen mit den Serumwerten ist dieser Wert bei den Respondern 35,5% (35 ng/ml: 99 ng/ml) und bei den Nonrespondern 66,3% (67 ng/ml: 101 ng/ml).

4.2.3. MPA und Therapieerfolg

Als artifiziellen statistischen Schnittpunkt definierten wir einen MPA-Spiegel von 100 ng/ml (Tab. 3).

Unter der Patientengruppe mit Progression oder Relaps hatten (zum Zeitpunkt der Progressionsdiagnose) 63,6% ein MPA < 100 ng/ml, 36,4% ein MPA ≥ 100 ng/ml. Unter der Respondergruppe (CR,PR,NC) hatten (zum Zeitpunkt der Responsediagnose) 35,9% ein MPA < 100 ng/ml, 64,1% lagen darüber. Diese Ungleichverteilung ist hochsignifikant.

Tab. 3: Höhe des MPA-Spiegels in Abhängigkeit vom Therapieeffekt
(in ng/ml)

Zahl der Patienten mit MPA < 100 ng/ml vs.

Zahl der Patienten mit MPA ≥ 100 ng/ml

Spiegel (ng/ml)	PD + Relaps			CR + PR + NC		
	n	% abs.	% rel.	n	% abs.	% rel.
MPA < 100	21	29,2	63,6	14	19,4	35,9
MPA ≥ 100	12	16,7	36,4	25	34,7	64,1
total	33	45,9	100,0	39	54,1	100,0

Pearson χ^2 : 12,4

p-Wert : 0,01

4.2.4. MPA und Cortisol

Die Respondergruppe der Mammakarzinompatienten hatte zum Zeitpunkt des Responseeintrittes eine MPA-Serumkonzentration von Median 160 ng/ml, die zum Relaps hin auf 48 ng/ml absank (Abb. 2). Dies entsprach nur noch 30% des ursprünglichen Wertes. Man kann erkennen, daß es bei ungefähr der Hälfte der Patienten zu einem ausgeprägten Absinken des MPA-Spiegels kam, während bei der anderen Hälfte die Spiegel ungefähr gleich blieben.

Beim Cortisol sind diese Verhältnisse annähernd umgekehrt. Ungefähr die Hälfte der Patienten hatte zwischen Responseeintritt und Relaps konstante Werte, die andere Hälfte hatte zum Relaps steigende Cortisolspiegel (Abb. 2).

Die Punktwolke mit MPA- und Cortisolkonzentrationen in Abhängigkeit vom Therapieerfolg zeigte die relative "Präferenz" der Responder für niedrige Cortisol- und hohe MPA-Werte, dagegen wiesen die Nonresponder tendenziell höhere Cortisol- und niedrigere MPA-Werte auf (Abb. 3).

4.2.5. MPA und Prolaktin

Während sich beim MPA die obengeschilderte Pharmakokinetik zeigte, blieben die Prolaktinkonzentrationen zwischen Diagnose des Responses und des Relapses ungefähr gleich (Abb. 14). Die Punktwolke mit den MPA- und Prolaktinkonzentrationen in Abhängigkeit vom Therapieerfolg, zeigte eine Präferenz der Responder für hohe MPA- und etwas niedrigere Prolaktin-Spiegel, für die Nonresponder war dieses Verhältnis umgekehrt (Abb. 4).

Abb. 2: Verlauf der individuellen MPA- und Cortisolspiegel bei den Respondern (CR,PR,NC)
Remissionseintritt - Relaps

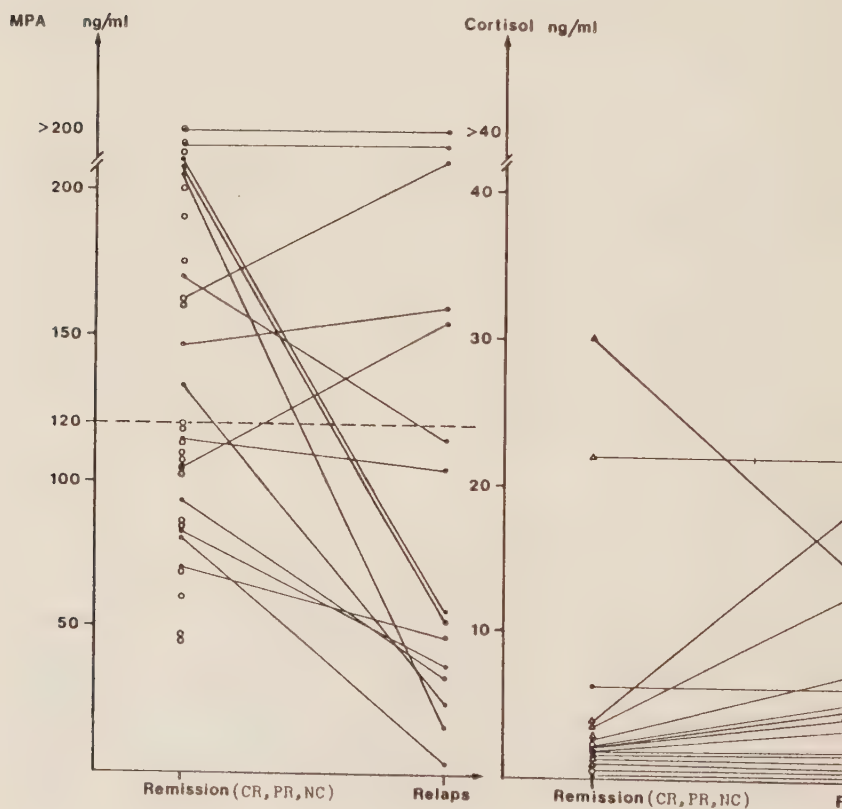


Abb. 3: Die individuellen MPA-Spiegel gegen die individuellen Cortisolspiegel in Abhängigkeit vom Therapieeffekt (NC vs. CR, PR vs. PD)

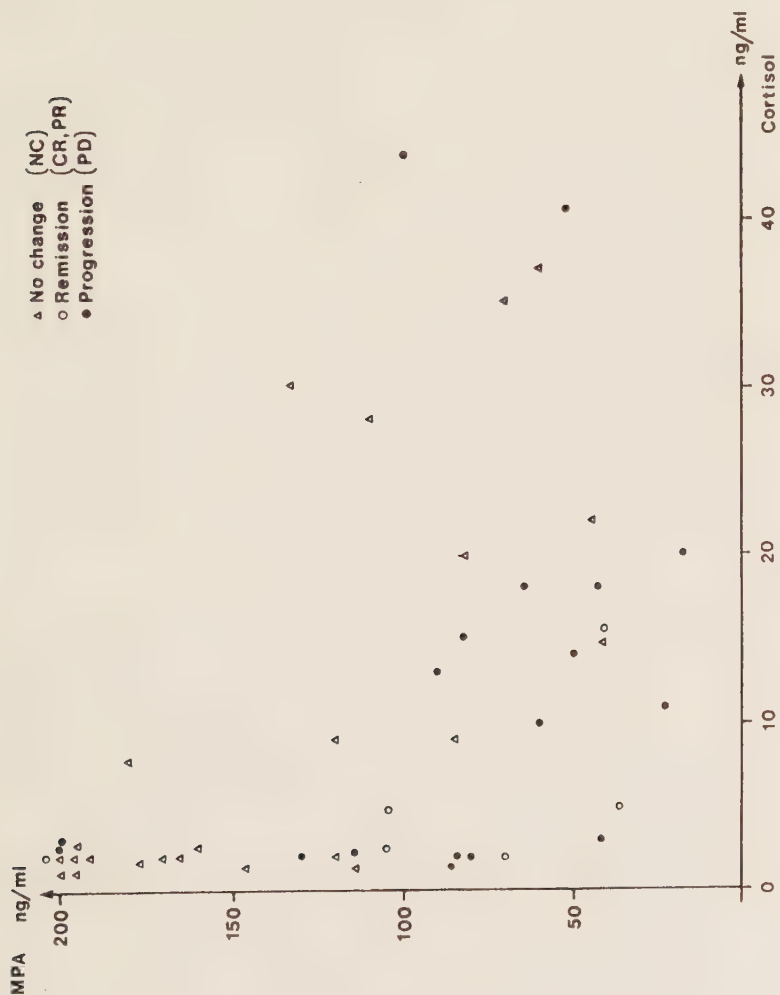
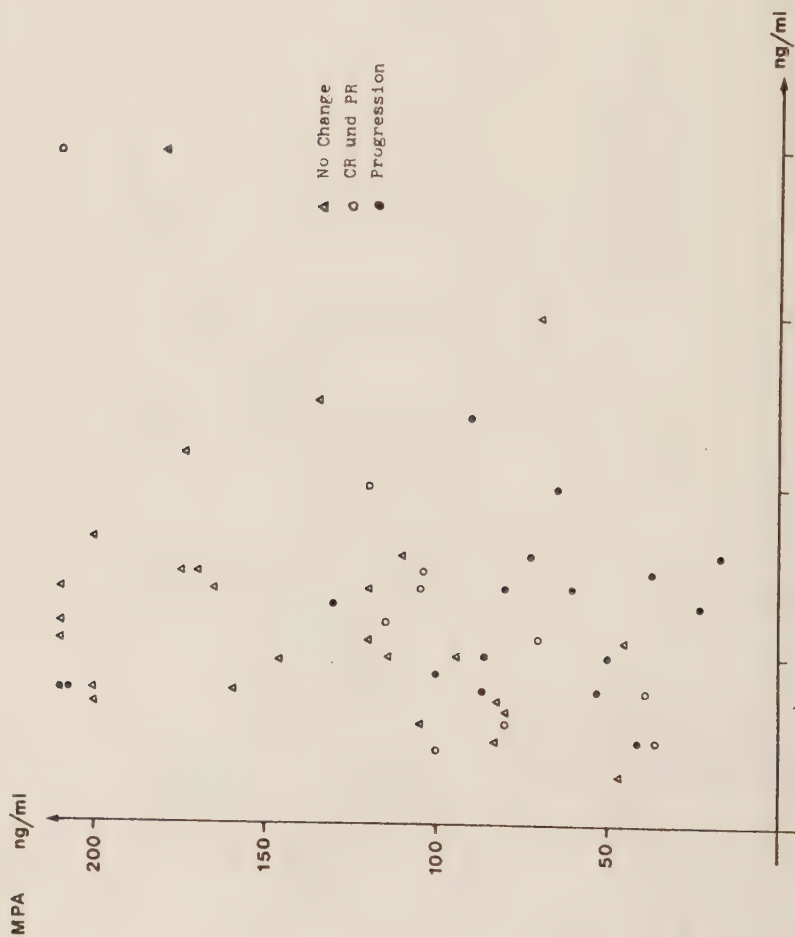


Abb. 4: Die individuellen MPA-Spiegel gegen die individuellen Prolaktinspiegel in Abhängigkeit vom Therapieeffekt (NC vs. CR, PR vs. PD)



4.3. Diskussion

Die Patientinnen, die für die MPA-Aufsättigungsphase (1. Therapiewoche) ausgewertet werden konnten, waren mit 1500 mg/die p.o. behandelt worden. Die MPA-Spiegel der Aufsättigungsphase verliefen, in dem für orale Applikation beschriebenen Muster, relativ kontinuierlich über 7 Tage bis zum steady state (44,45,100) (Abb. 1). Allerdings lag der Peaklevel nach initialer Dosis bei unseren Patienten zwischen 4 und 12 Stunden, vermutlich zwischen der 6. und 8. Stunde, wie sich aus dem Diagramm folgern läßt. Andere Autoren ermittelten eine 2- bis 4-stündige Latenz bis zum Peaklevel (44,89).

Das steady state wurde in unserer Studie nach 7 Tagen erreicht. Der MPA-Spiegel war am 7.Tag median 89 ng/ml. In anderen Veröffentlichungen wurde das steady state nach 7 bis 10 Tagen (fünf mal der Halbwertszeit von 2 Tagen) auf einem Niveau von 100 bis 250 ng/ml angegeben (83,100). Diese Diskrepanz des Durchschnittsniveaus und das weite Spektrum wird durch die Methodenvielfalt erklärt, die unterschiedliche Referenzbereiche mit sich bringen und keine direkten Vergleiche untereinander zulassen (4.1.1.).

Der MPA-Spiegel betrug zum Zeitpunkt des Responseeintritts (CR,PR,NC) nach 3 Monaten median 160 ng/ml (Tab. 1). Unter der gesamten Therapie sank er auf 90 ng/ml ab und betrug zum Zeitpunkt der Progression nur noch 60 ng/ml¹⁾. Dieser starke Spiegelabfall ist bemerkenswert und erschreckend, wenn man bedenkt, daß der effektive Wirkspiegel erfahrungsgemäß ungefähr bei 100 ng/ml liegt. Unsere Patienten würden demnach schon unter der Therapie schleichend aus dem Wirkspiegelbereich fallen. Eine Progression wäre dann möglicherweise nicht eine Folge einer Tumoresistenz, sondern des ineffektiven Medikamentenspiegels.

¹⁾ Werte unter Therapie und bei Progression berücksichtigen alle Patienten (CR,PR,NC,PD)

Zur weiteren Klärung dieser Problematik schlüsselten wir die MPA-Werte für Responder und Nonresponder auf (Tab. 2). Bei Responseeintritt betrug der MPA-Wert median 160 ng/ml. Zum gleichen Zeitpunkt (nach 3 Monaten) ermittelten wir für die Nonresponder einen MPA-Spiegel von 72 ng/ml.

Die Nonresponder hatten somit weniger als 50% des MPA-Spiegels der Responder. Dies kann verschiedene Ursachen haben.

Alle Patienten bekamen protokollgerecht zu Beginn der Therapie die volle Dosis (1500 mg/die p.o.). Die 6 Patienten mit i.m. Applikation (Applikationsmodus C und B) wurden für die MPA-Spiegel nicht ausgewertet, um für die pharmakokinetischen Fragestellungen eine homogene Patientengruppe zu haben. Erst später wurde die Dosierung in einigen Fällen reduziert (s.u.).

Möglicherweise wurde das Medikament nicht in der vollen Dosierung eingenommen. Das Problem der Patientenreliabilität ist schwierig zu bewerten, doch war eine Medikamenteneinnahme sicher bei stationärer Betreuung besser zu überwachen, als bei ambulanter Betreuung. Gerade die stationären Patienten waren aber - aufgrund der schlechteren Prognose - relativ häufiger Nonresponder, die ja folgerichtig eher höhere Spiegel haben mußten.

Als weitere Ursache käme eine verminderte Resorptionskapazität der Nonresponder für MPA in Frage. Dies bleibt kontrolliert nachzuprüfen, obwohl dagegen einzuwenden ist, daß der Spiegel der Nonresponder über der gesamten Therapie (also vor der Diagnose der Progression) mit 101 ng/ml deutlich höher war, als bei der Diagnose der Progression. Es könnte sich daher auch um eine innerhalb der ersten 3 Monate auftretende Refraktärität handeln, die eine ursprünglich gute Resorptionsleistung vermindert.

Dieser Wert von 101 ng/ml scheint zwar dem MPA-Spiegel zu entsprechen, der unter der gesamten Therapie von den Respondern erreicht wurde (99 ng/ml), hierbei handelt es sich jedoch um Spiegel, die während der Responsedauer gemessen wurden, damit eine völlig andere Zeitebene betreffen. Tatsächlich wurde mit 101 ng/ml nicht

annähernd der Bereich der Responder Spiegel (160 ng/ml) erreicht. Eine verminderte Resorptionsleistung könnte z.B. auf einer durch zytostatische Vortherapie geschädigten Darmwand beruhen. Die Nonresponder waren signifikant häufiger zytostatisch vorbehandelt worden als die Responder (5.2.9.3.6.).

Als weitere Ursache für die geringeren MPA-Spiegel der Nonresponder der käme ein verstärkter MPA-Metabolismus in Frage. Dies ließe sich durch Verfahren klären, die nicht nur die unpolare Wirkfraktion des MPA im Serum erfassen, sondern auch die polaren Metabolite.

Der MPA-Spiegel der Responder fiel von 160 ng/ml zum Zeitpunkt des Responseeintritts auf 48 ng/ml beim Relaps (Tab. 2). Dies entsprach nur noch 30% des einstigen Medikamentenspiegels. Hierfür gibt es mehrere Erklärungsmöglichkeiten.

Im Verlauf der Therapie könnte eine kontinuierliche Adaption des Organismus stattgefunden haben. Das tumoröse Gewebe könnte Resistenzen gegenüber MPA entwickelt haben, die Resorption könnte sich vermindert oder der MPA-Metabolismus sich verstärkt haben (z.B. durch Enzyminduktion).

Ferner könnte sich das Phänomen der sinkenden Spiegel durch iatrogene Spiegelreduktion zumindest teilweise erklären. In einigen Fällen reduzierten die behandelnden Ärzte die MPA-Dosis, teilweise wegen der Inzidenz von schwer zu tolerierenden Nebenwirkungen, die aber noch nicht zum Therapieabbruch zwangen, teilweise aus anderen (oft gefühlsmäßigen) therapeutischen Erwägungen heraus. Bei 10 Patienten fand eine Dosisreduktion statt (meist auf 1000 mg/die).

Weiter muß man eine verminderte Einnahmезuverlässigkeit der Patienten bedenken, die sich in fallenden MPA-Spiegeln ausdrücken könnte. Besonders bei ambulant betreuten Patienten ist dies eine schwer einzuschätzende Störgröße. Verdeutlicht man sich die Situation eines schon länger unter Response stehenden Patienten, der möglicherweise die strikte Notwendigkeit einer zuverlässigen Medikamenteneinnahme nicht ernst genug nimmt, kann man sich eine solche Dynamik durchaus vorstellen.

In diesem Kontext ist es interessant, daß nur ungefähr 50% der Responder zwischen Response und Relaps abfallende MPA-Werte hatten, während bei den anderen 50% die Spiegel in etwa auf dem gleichen Niveau blieben (Abb. 2).

Hypothetisch könnte man eine "zuverlässige" und eine "unzuverlässige" Patientengruppe annehmen. Natürlich könnten auch spezifische Resistenzmechanismen oder die diskutierte Adaptation des Organismus diese auffällige Gruppierung in Spiegelkonstante und Spiegelinkonstante verursachen.

Bedenklich ist, daß der MPA-Wert der Responderpatienten statistisch auf einen Level absinkt (48 ng/ml), dem nach unserer Erfahrung keine pharmakologisch effektive Dosierung zugrunde liegt und der für einen fortgesetzten Response möglicherweise nicht mehr ausreicht. Auf diesem Niveau wird ja auch der Relaps diagnostiziert. Es ist möglich, daß hier die potentiell mögliche Responsedauer aufgrund eines latent abfallenden MPA-Spiegels nicht ausgeschöpft werden kann.

Hieraus ist die Notwendigkeit einer kontinuierlichen MPA-Spiegelkontrolle zu folgern. Der weiteren Möglichkeit einer überhohen Dosierung, mit der ein Medikamentenabfall kompensiert werden könnte, stehen die Risiken der Nebenwirkungen entgegen (5.2.6.). Diese Nebenwirkungen sind sicher zumindest indirekt dosisabhängig.

Eine MPA-Spiegelkontrolle kann direkt oder aus anderen Parametern ableitend erfolgen. Der Cortisolwert wurde semiquantitativ für eine Kontrolle des MPA verwendet (108,110). Diese Methode ist nicht sehr sensitiv und setzt in den niedrigen Meßbereichen der supprimierten Cortisolspiegel außerordentlich exakte Messungen voraus. Bei unseren Patienten fanden wir zwar eine leichte Enthemmung des Cortisols zum Zeitpunkt des Relapses, sie war jedoch wegen des geringen Grades prognostisch bzw. als indirekte MPA-Kontrolle nicht zu verwerten (Abb. 2).

Die Rolle des Prolaktins wird ausführlich diskutiert werden (5.3.5.2.).

In unserer Studie erwies es sich als unmöglich, das Prolaktin als prognostischen Marker sinnvoll zu verwenden. Zum Zeitpunkt des Relapses sahen wir nicht den erhofften Anstieg des Prolaktins (Abb. 14). Im Vergleich zu der prognostischen Bedeutung der BSG schien die Bedeutung des Prolaktins bei der Verlaufskontrolle zu vernachlässigen zu sein, besonders, wenn man die bedeutenden Kostenunterschiede berücksichtigt.

Als weitere Möglichkeit könnte die direkte Messung des MPA-Spiegels diskutiert werden. Der Kostenfaktor steht hier den Möglichkeiten einer spiegeladaptierten Dosierung gegenüber. Vernachlässigt man die großen Kosten einer routinemäßigen MPA-Bestimmung, würde dem behandelnden Arzt die Möglichkeit geboten, Dosierung und therapeutische Konsequenzen flexibler an Spiegelveränderungen zu adaptieren und die therapeutische Potenz von MPA besser auszuschöpfen. Zumindest zur Klärung der oben diskutierten eventuellen Resorptionsdifferenzen wären spiegeladaptierte Studien zu fordern.

In unserer Studie definierten wir einen Grenzwert von 100 ng/ml MPA, um die prognostische Aussagekraft des Medikamentenspiegels zu verifizieren (Tab. 3). Diese Hypothese erwies sich als signifikant aussagekräftig. 63,6% der Nonresponder und der Relabierenden hatten einen MPA-Spiegel unter 100 ng/ml, nur 36,4% der Nonresponder lagen darüber. Unter der Respondergruppe hatten (zum Zeitpunkt der Responsediagnose) 35,9% einen MPA-Spiegel unter 100 ng/ml, 64,1% der Responder lagen darüber.

Hierdurch wurde bestätigt, daß nach unserer Methode 100 ng/ml MPA-Konzentration als valider Grenzwert gelten kann, oberhalb dessen deutlich eher ein Response zu erwarten ist. Dies gilt natürlich primär nur für unser selektioniertes Patientenkollektiv.

In den malignen Exsudaten wurde unter Therapie ein MPA-Wert von median 35 ng/ml ermittelt. Diese Konzentration entsprach 39% der Serumkonzentration unter Therapie. Dieser Wert repräsentiert den Wirkspiegel am tumorösen Wirkort. Aufgrund der relativ geringen Fallzahlen (10 Patienten mit malignen Exsudaten wurden in die Studie aufgenommen) konnten keine statistischen Untersuchungen

durchgeführt werden. Man kann jedoch davon ausgehen, daß der MPA-Serumspiegel direkt mit dem Wirkspiegel am Tumor korreliert ist (s.o.), so daß man mit dem Serumspiegel auch die zytostatische Komponente der MPA-Wirkung registriert.

5. KLINISCHER TEIL

5.1. Methodik

5.1.1. Studienstruktur

5.1.1.1. Allgemein

Die Studie ist als prospektive Studie (Kohortenstudie) ohne Vergleichsgruppe durchgeführt worden, von Subvergleichsgruppierungen abgesehen (z.B. Medikationsvergleich), bei denen jedoch keine Randomisierung vorgenommen worden war. Es handelt sich bezüglich des Therapieresultates und der Verträglichkeit um eine Phase II-Studie. Zur Gewährleistung von Strukturgleichheit, Interventionsgleichheit und Beobachtungsgleichheit wurde ein Studienprotokoll erstellt. Strukturgleichheit wurde durch Abbruchs-, Auswahl- und Ausschlusskriterien erreicht, Interventions- und Beobachtungsgleichheit durch standardisierte Methoden, definierte Zeitpunkte und Intervalle sowie vorgegebene Zielkriterien.

5.1.1.2. Therapiedauer

Die MPA-Therapie wurde bis zum Auftreten intolerabler Nebenwirkungen oder bis zu nachgewiesener Tumorprogression fortgeführt.

5.1.1.3. Auswahlkriterien

In die Studie wurden aufgenommen:

1. Patientinnen mit histologisch gesichertem Mammakarzinom und
 - a) günstigen Prognosekriterien vor Chemotherapie oder
 - b) ungünstigen Prognosekriterien nach konventioneller chemotherapeutischer Behandlung (5.1.1.6.3.).
2. Patienten mit histologisch gesichertem Nierenzell- oder Ovarialkarzinom.

Alle Patienten mußten meßbare oder auswertbare Tumormanifestationen besitzen.

5.1.1.4. Ausschlußkriterien

Als absolute Ausschlußkriterien galten eine dekompensierte Herzinsuffizienz, eine thrombotische oder hämorrhagische Diathese, eine Thrombose oder Thromboseverdacht in der Anamnese, eine manifeste Hyperkalzämie und ein therapieresistenter Hypertonus (RR systolisch ≥ 190 mmHg).

5.1.1.5. Abbruchkriterien

Die Abbruchkriterien entsprachen den Ausschlußkriterien (5.1.1.4.). Zusätzlich führte das Auftreten weiterer nicht tolerabler Nebenwirkungen zum sofortigen Abbruch der Therapie.

5.1.1.6. Studienprotokoll

Über jeden neu aufgenommenen Patienten wurde ein Studienprotokoll geführt (Anhang 143). Es umfaßte therapierelevante anamnestische Angaben, Parameter für die körperliche Untersuchung und das Tumorstaging, Parameter für die Laboruntersuchungen und die Beurteilung des objektiven und subjektiven Therapieerfolges. Eine Übersicht über die Studienparameter und die Kontrollintervalle zur Verlaufsbeurteilung ist in Tab. 4 zusammengestellt. Außerdem umfaßte das Protokoll Angaben zum Modus der Medikation.

Tab. 4: Studienparameter und Kontrollintervalle

Parameter	vor Therapie	q 4 Wo.	q 12 Wo.
Anamnese und körperliche Untersuchung	+	+	
Performance Status (Karnofsky-Index, WHO)	+	+	
kleines Blutbild	+	+	
Blutchemie*	+	+	
Auswertung meßbarer Tumoren	+	+	
EKG	+	+	
Röntgen-Thorax	+	+	
Computertomographie (cranial, abdominal)	+		+
Szintigraphie Skelett	+		+
Sonographie Abdomen	+		+

* einschließlich: Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, SGOT, SGPT, Cholesterase, γ -GT, alkalische Phosphatase, LDH, Bilirubin gesamt, Calcium, saure Phosphatase, Glucose postprandial, CEA, Prolaktin, Cortisol, Medroxyprogesteronacetat.

5.1.1.6.1. Anamnese

Primär wurden anamnestisch die persönlichen Daten (Name, Alter, Geschlecht) erfaßt, dann die Diagnose, die Tumor-, Lymphknoten- und Metastasenausbreitung (TNM-Stadium) bei Erstdiagnose – die Einteilung erfolgte in Übereinstimmung mit der Empfehlung des Tumorzentrums München nach (96) –, die Histologie des Tumors, die Therapieindikation (5.1.3.), der Menopausenstatus, wobei ein Postmenopausenstatus in biologisch, per operationem und per radiationem (Radiomenolyse) differenziert wurde, und der Hormonrezeptorstatus. Dieser wurde sowohl für die Östrogen- als auch für die Progesteronrezeptoren bei einem Zytosol-Proteingehalt von 10 fmol/mg als positiv gewertet (106), obwohl andere Autoren zumindest für den Progesteronrezeptorgehalt einen höheren Grenzwert postulierten (109).

Es wurden nur therapeutische Vorbehandlungen anamnestiziert, nicht adjuvante Behandlungen oder diagnostische Eingriffe. Bei zytostatischen und hormonellen Vorbehandlungen war die Angabe des Therapieerfolges und der Responsedauer von zusätzlichem Interesse. Die Responsedauer wurde bis zur Diagnose einer Tumorprogredienz gerechnet, ein Therapieerfolg erst bei einer Behandlungsdauer von mindestens 2 Monaten beurteilt.

5.1.1.6.2. Tumorstaging

Vor Therapiebeginn wurden durch ein staging (mindestens Röntgen-Thorax, Knochenszintigramm und Oberbauchsonogramm, fakultativ Röntgen-Skelett, Leberszintigramm, Endoskopie, Computertomogramm, Myelotomie, Photodokumentation) die Haupt- und weitere Metastasenlokalisationen registriert.

5.1.1.6.3. Prognosekriterien

Als prognostische Kriterien in der Mammakarzinomtherapie wurden immer wieder Parameter intrinsischer Tumormalignität (histologische Differenzierung, Tumorzellkinetik, Östrogen- und Progesteronrezeptorgehalt) angesehen (36), wie auch Metastasierungslokalisationen, rezidivfreies Intervall nach Erstintervention, Allgemeinzustand, Laborparameter, familiäre Disposition und der Erfolg hormoneller und/oder chemotherapeutischer Vortherapien (69).

Wir teilten in Übereinstimmung mit der Empfehlung des Tumorzentrums München (106) die Mammakarzinom-Patienten in 2 Gruppen ein, eine high risk-Gruppe mit ungünstigen Prognosekriterien und eine low risk-Gruppe mit günstigen Prognosekriterien. Berücksichtigt wurden dabei das rezidivfreie Intervall (RFI) vor systemischer Ersttherapie, die Metastasierungslokalisationen, der Hormonrezeptorstatus und der Allgemeinzustand (Karnofsky-Index), wobei diese Parameter in der Reihenfolge ihrer Aufzählung hierarchisch geordnet und gewertet worden sind.

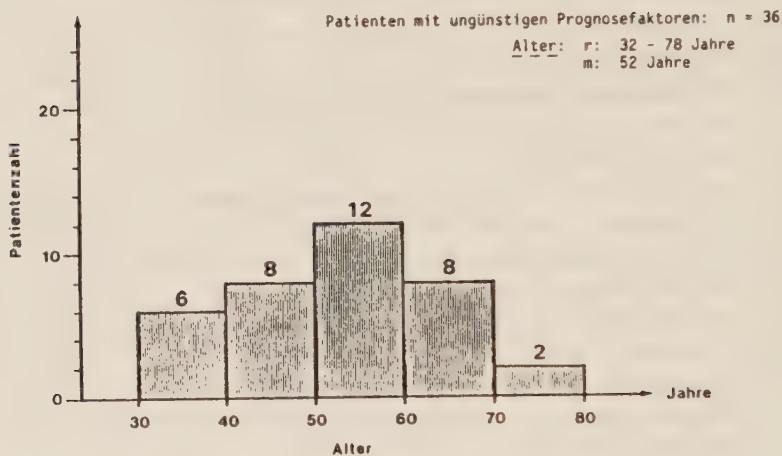
Folgende Einteilung wurde zugrundegelegt:

Parameter	low risk	high risk
RFI	≥ 2 Jahre	< 2 Jahre
Metastasierung	Weichteile, Knochen, Pleura ipsilat.	Viszerale Metastasen (Lunge, Leber, Gehirn)
Hormonrezeptoren	positiv	negativ
Allgemeinzustand	Karnofsky-Index ≥ 70%	Karnofsky-Index < 70%

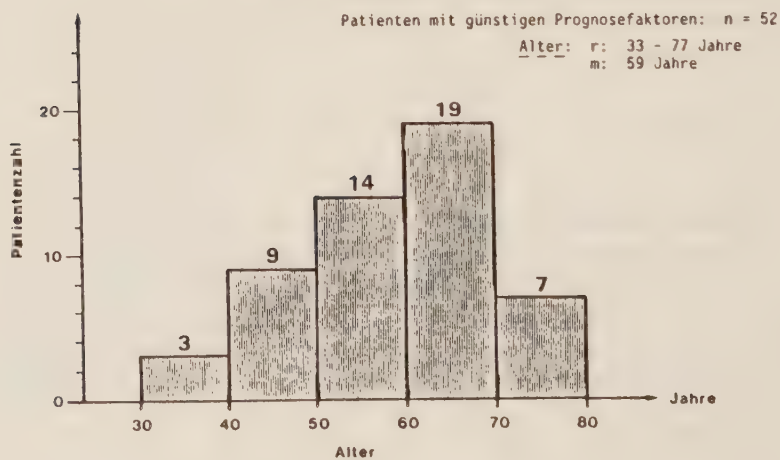
Daß in unserer Studie bei älteren Mammakarzinom-Patienten häufig günstigere Prognosekriterien bestanden, zeigt die Altersverteilung (Abb. 5).

Abb. 5: Alter der Mammakarzinom-Patienten in Abhängigkeit vom Prognosefaktor.

ungünstige Prognosefaktoren



günstige Prognosefaktoren



5.1.1.6.4. Applikationsmodus

Vier Basisvarianten der Applikation waren vorgegeben:

1. 1500 mg/die p.o.
2. 1000 mg/die i.m. plus 500 mg/die für 4 Wochen, ab 5. Woche 1000 mg/Woche i.m.
3. 1000 mg i.m. an 5 Wochentagen; insgesamt 20 mal, dann 1000 mg/Woche i.m.
4. 1500 mg/die p.o. kombiniert mit Zytostatika. Für Kombinations-therapien mit Zytostatika sind Erfolge berichtet worden (4,14,98). Wir boten folgende Chemotherapien an: CMF, beschrieben bei (12), VAC, beschrieben bei (86); nicht angewandt wurden Kombinationen mit Etoposid, Mitomycin C und Vindesine. Während der Studie kamen Kombinationen mit Cooper (14), EAC und Trofosamid/Methotrexat, sowie mit Adriblastin fraktioniert (20 mg/Woche) und mit hormoneller Therapie (Aminoglutethimid) hinzu.

Mediziert wurde mit Farlutal (Farmitalia) oder Clinovir (Upjohn). Von Farlutal standen sowohl Tabletten, als auch Trinkampullen zu Verfügung.

5.1.1.6.5. Medikamentenanamnese

Die Registrierung während der Therapie eingenommener Medikamente diente dazu, eventuelle Interaktionen mit erhobenen Laborparametern zu erkennen und zu berücksichtigen.

5.1.1.6.6. Laborparameter

Folgende Laborparameter wurden in monatlichen Intervallen registriert:

Blutsenkung, in mm/h
 Hämoglobin, in mg/dl
 Leukozyten, in G/l
 Thrombozyten, in 1000 G/l
 Kreatinin, in mg/dl
 Harnstoff, in mg/dl
 Harnsäure, in mg/dl
 Alaninaminotransferase (GPT), in U/l
 Aspartataminotransferase (GOT), in U/l
 Cholinesterase, in U/l
 Gamma-Glutamyltransferase, in U/l
 alkalische Phosphatase, in U/l
 Laktatdehydrogenase, in U/l
 Bilirubin gesamt, in mg/dl
 Calcium, in mmol/l
 saure Phosphatase, in U/l
 Carcinoembryonales Antigen, in µg/l
 Glucose postprandial, in mg/dl
 Prolaktin, in ng/ml
 Cortisol, in ng/ml
 Medroxyprogesteronacetat, in ng/ml.

Bis auf die Messung von Prolaktin, Cortisol und MPA wurden die Bestimmungen jeweils von den Routinelabors der Kliniken übernommen. Methoden- und Normalwertdifferenzen wurden adaptiert. Das Institut für Klinische Chemie, Großhadern, bestimmte die Konzentrationen von Prolaktin und Cortisol, unser Labor die MPA-Spiegel (4.1.).

Für die Auswertung zogen wir bei jedem Parameter 3 Werte heran, den Wert vor Therapiebeginn, den Median sämtlicher während der Therapie ermittelten Werte und den Wert zum Zeitpunkt der Diagnose des Relapses bzw. der Progression (Therapieende). Zudem werteten wir den MPA-Level bei der Erstdiagnose eines Therapieresponses (CR, PR oder NC) aus. Bei Exsudatuntersuchungen wurde nur der Medianwert der während der Therapie gemessenen MPA-Spiegel ausgewertet.

5.1.1.6.7. MPA-Aufsättigung

Fakultativ wurden bei Patienten der Medizinischen Klinik III/Großhadern MPA-Spiegelmessungen nach 4 Stunden, 8 Stunden, 12 Stunden, 24 Stunden, 2, 3, 4, 5 und 7 Tagen durchgeführt, um die Aufsättigungskinetik bestimmen zu können. Dies setzte natürlich einen stationären Status voraus. Fakultativ konnten ferner wöchentliche Spiegelmessungen vorgenommen werden, um den Medianwert unter Therapie zu objektivieren.

5.1.1.6.8. Erfolgskontrolle objektiv

Der objektive Therapieeffekt konnte sicher erst nach 3 Monaten kontrolliert und beurteilt werden, in Ausnahmefällen (z.B. bei rascher und ausgeprägter Progression) schon nach 6 Wochen. Verstarb der Patient in den ersten 6 Behandlungswochen, wurde er in die early death-Gruppe eingestuft und der Therapieeffekt nicht beurteilt. Traten in den ersten 6 Behandlungswochen intolerable Nebenwirkungen auf oder mußte die Behandlung aus anderen Gründen abgebrochen werden, wurde der Therapieeffekt ebenfalls nicht beurteilt.

Die Qualität des Therapieeffektes (sowohl bei Metastasierungslokalisationen als auch integriert des Gesamteffektes) wurde nach der UICC-Klassifikation (107) beurteilt:

- Komplette Remission (CR): kein Tumornachweis
- Partielle Remission (PR): Tumorrückbildung um $\geq 50\%$ (Zahl und/oder Größe) und kein Auftreten neuer Metastasen
- Tumor stationär (NC): Tumorrückbildung um $< 50\%$ bzw. Tumorstagnation um max. 25% und kein Auftreten neuer Metastasen.
- Progredienz (PD): Tumorstagnation um mehr als 25% und/oder Auftreten neuer Metastasen.

Bei einer Progredienz nach einem Response (CR, PR, NC) wurde zusätzlich ein Relaps konstatiert.

Obligat für den Nachweis des Therapieeffektes waren im Abstand von 3 Monaten Röntgen-Thorax, Skelettszintigramm und Oberbauchsonogramm. Fakultativ kamen Röntgen-Knochen, Leberszintigramm, Endoskopie, Computertomographie, Myelotomie und Photodokumentation dazu.

5.1.1.6.9. Erfolgskontrolle subjektiv

Um den subjektiven Therapieeffekt zu beurteilen, bedienten wir uns der Einteilung der Patientenaktivität nach Karnofsky (54). Alternativ wurde die WHO-Skala (106) herangezogen, wobei folgendermaßen korreliert wurde:

WHO-Skala	Karnofsky-Index	
	100%	keine Beschwerden
0	90%	unbeschränkte Tätigkeit
	80%	Tätigkeit mit Anstrengung
	70%	arbeitsunfähig
1	60%	hilfebedürftig
	50%	krankenpflegebedürftig
2	40%	bettlägerig
	30%	Krankenhauspflege
3	20%	therapiepflichtig
	10%	moribund
4	0%	tot

Zusätzlich wurde das subjektive Schmerzerleben während der Therapie kontrolliert. Die Graduierung erfolgte nach UICC-Kriterien (107). Die Intervalle für die subjektive Erfolgskontrolle sollten bei stationären Patienten wöchentlich, bei ambulanten Patienten zumindest monatlich sein.

5.1.1.6.10. Nebenwirkungen

Bei stationären Patienten wurde wöchentlich das Auftreten eventueller Nebenwirkungen registriert. Zugrundegelegt war die Graduierung der UICC (107). Zur Objektivierung bemühten wir uns, die Patienten wenn möglich selbst zu anamnestizieren.

Ambulanten Patienten, die in der Regel in 4-wöchentlichen Intervallen zur Therapiekontrolle in die Klinik kamen, wurde ein Merkblatt zur Selbstbeobachtung mitgegeben (Anhang 151), um die Inzidenz von Nebenwirkungen besser kontrollieren und erfassen zu können.

Folgende Nebenwirkungen wurden kontrolliert:

- Übelkeit bzw. Erbrechen,
- Infektionen aufgrund einer möglichen Immunschwächung,
- Ödeme,
- vaginale Schmierblutungen,
- Tremor an Extremitäten,
- Muskelkrämpfe,
- Schweißneigung,
- Cushingisierung,
- Gewichtsveränderungen (wurden absolut registriert),
- EKG-Veränderungen,
- ZNS-Nebenwirkungen (psychische oder sensible Alterationen, qualitativ registriert),
- sonstige Nebenwirkungen (qualitativ registriert).

Von der ursprünglich geplanten Überwachung der Herzfunktion durch sonographische und nuklearmedizinische Methoden nahmen wir während der Studie Abstand, da ein interessantes Ergebnis nicht zu erwarten war.

5.1.2. Multicenter-Studie

Zugunsten einer möglichst großen Patientenzahl und der damit verbundenen statistischen Relevanz der Studienergebnisse war die Untersuchung a priori als Multicenterstudie geplant worden.

Folgende Kliniken beteiligten sich:

Im Klinikum Großhadern die Medizinische Klinik III (Stationen und Ambulanz), Medizinische Klinik II, Gynäkologische Klinik und die Radiologische Klinik;

im Klinikum Rechts der Isar die onkologische Ambulanz, und die onkologischen Nachsorgekliniken Oberstaufen (Schloßbergklinik) und Bad Trissl (Tab. 5).

53 der Studienpatienten (54%) wurden stationär, 45 (46%) ambulant betreut (Tab. 6).

In mehreren Vorbesprechungen mit den jeweils federführenden Ärzten wurde die Studie im Detail erörtert und insbesondere Ein- und Ausschlußkriterien, Studienparameter, Applikationsmodi und technische Probleme des Versandes von Serum für MPA- und Hormonbestimmungen und Exsudat für MPA-Bestimmungen definiert und erläutert.

Das Studienprotokoll erwies sich als zu umfangreich, als daß es mit der notwendigen Sorgfalt seitens der behandelnden Ärzte geführt werden könnte. Aus diesem Grund und zur Objektivierung der Verlaufskontrollen besuchten wir in regelmäßigen Abständen (alle 3 Monate) die teilnehmenden Kliniken, um das Studienprotokoll zu führen. Für die behandelnden Ärzte wurde ein Merkblatt entworfen, um die Therapie- und Verlaufssystematik zu sichern (Anhang 152). Von neu aufgenommen Patienten wurden wir umgehend unterrichtet (Anhang 153). Als sehr effektiv erwies sich ein regelmäßiger fernmündlicher Kontakt, mit Hilfe dessen Kontrolltermine protokollgerecht eingehalten wurden.

Tab. 5: Klinikverteilung der Patienten

Klinik	n	%
GH - Medizinische Klinik III	42	42,9
Medizinische Klinik III, Ambulanz	24	24,5
Schloßbergklinik Oberstaufen	19	19,4
sonstige Kliniken	13	13,3
total	98	100,0

Tab. 6: Betreuung der Patienten

Betreuungsmodus	n	%
stationäre Betreuung	53	54,1
ambulante Betreuung	45	45,9
total	98	100,0

5.1.3. Patientencharakteristik

In die Studie wurden im Zeitraum Dezember 1982 bis September 1984 98 Patienten aufgenommen, darunter 95 Frauen und 3 Männer. Die Diagnose lautete bei 88 Patientinnen metastasiertes Mammakarzinom, bei 9 Patienten metastasiertes Nierenzellkarzinom (Hypernephrom) und bei 1 Patientin metastasiertes Ovarialkarzinom (Tab. 7).

Das Alter der Patienten (erwartungsgemäß annähernd normalverteilt) war im Mittel 55,4 Jahre bei einem Median von 56 (range 46, 32-78) (Abb. 6). Das Q_1 -Quartil betrug 47 Jahre, das Q_3 -Quartil 63 Jahre, womit die hohe Inzidenz des Mammakarzinoms im 5. Lebensjahrzehnt (92) auch in dieser Studie zum Ausdruck kam.

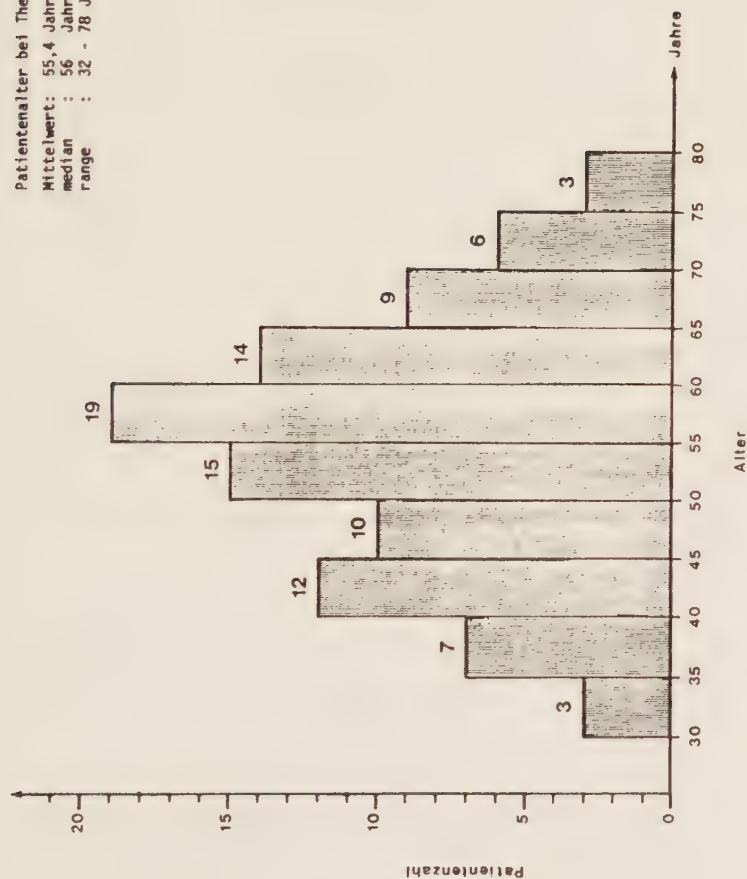
Tab. 7: Diagnose der Patienten

Diagnose	n	%
metastasiertes Mammakarzinom	88	89,8
metastasiertes Nierenzellkarzinom	9	9,2
metastasiertes Ovarialkarzinom	1	1,0
total	98	100,0

Abb. 6: Altersverteilung der Patienten

Patientenalter bei Therapiebeginn:

Mittelwert: 55,4 Jahre
 median : 56 Jahre
 range : 32 - 78 Jahre



Tab. 8: Therapieindikation der Patienten

Indikation		n	%
Mammakarzinom	Tumorprogredienz nach Ausschöpfung konventioneller Therapie	61	62,2
	Tumorrezidiv bei günstiger Prognose vor Chemotherapie	27	27,6
Sonderindikation		10	10,2
total		98	100,0

Die Indikation zur Therapie war bei 61 Patienten eine Tumorprogredienz nach Ausschöpfung konventioneller Therapiemaßnahmen (chemotherapeutische Kombinationstherapien) bei Mammakarzinom, bei 27 Patienten war sie durch Tumorrezidiv bei günstiger Prognose (5.1.1.6.3) ebenfalls bei Mammakarzinom gegeben, und bei den verbleibenden 10 Patienten bestand eine "Sonderindikation", Nierenzellkarzinom oder Ovarialkarzinom (Tab. 8).

Die Stadieneinteilung des Tumor-, Lymphknoten- und Metastasenstatus (TNM) bei der ersten Diagnosestellung zeigt, daß statistisch 50% der Patienten ein $T_2 N_1 M_0$ -Stadium aufwiesen. Ein hoher Prozentsatz (25%) der Studienpatienten wurde erst bei T_3 oder T_4 diagnostiziert (Tab. 9).

16% der Patientinnen waren prämenopausal bei Therapiebeginn, 84% postmenopausal, wobei der überwiegende Teil biologisch den Postmenopausenstatus erreicht hatte und lediglich 20% durch operative Kastration oder Radiomenolyse (Tab. 10).

Tab. 9: TNM-Status der Patienten bei Erstdiagnose

Stadium	T		N		M	
	n	%	n	%	n	%
0	0	0,0	18	27,7	50	76,9
1	18	27,7	32	49,2	13	20,0
2	31	47,7	14	21,5	2	3,1
3	8	12,3	1	1,5	0	0,0
4	8	12,3	0	0,0	0	0,0
total	65	100,0	65	100,0	65	100,0
unbekannt	33		33		33	

Tab. 10: Menopausenstatus der Patienten

Status	n	%
prämenopausal	15	15,8
postmenopausal total	80	84,2
biologisch	64	80,0
per operationem	6	7,5
per radiationem	10	12,5
total	95	100,0

Die meisten Patienten waren mehrfach vorbehandelt (Tab. 12). Lediglich ein Patient war nicht operiert worden, 67 Patienten einmal und 30 Patienten mehrfach voroperiert.

Therapeutisch bestrahlt waren 44 Patienten, die Hälfte davon mehrfach (die Indikation für die Radiatio war meist eine isolierte Skelettmetastasierung). Eine adjuvante postoperative Bestrahlung war bei der Hälfte der Patienten erfolgt. Systemisch chemotherapeutisch therapiert worden waren 74 Patienten, 52 davon mehrfach (median 2 Therapien), wobei unter der erfolgreichsten Behandlung ein Response von median 6 Monaten erreicht worden war (range 17, 0-17). 68 Patienten hatten eine Hormontherapie erhalten, 17 davon mehrere (median 2 Therapien). Der Response der erfolgreichsten Therapie dauerte median 5 Monate an, allerdings sprachen einige Patienten weitaus besser an, als auf chemotherapeutische Vortherapien (range 40, 0-40). Eine kombinierte chemotherapeutische und Hormontherapie hatten anamnestisch die Hälfte der Patienten (47).

Bei 39 Patienten (39,8%) bestand zum Zeitpunkt des Therapiebeginns eine multiple Metastasierung in 3 oder mehr Organsystemen, bei 25 (25,5%) Patienten waren 2 Organsysteme betroffen, bei 34 (34,7%) Patienten erst 1 System (Tab. 11).

Tab. 11: Zahl der Metastasenloci bei den Patienten

ein	34	34,7
zwei	25	25,5
drei und mehr	39	39,8
total	98	100,0

Tab. 12: Vortherapie der Patienten

Therapie	n	%	median	range
Operation keine	1	1,1		
1	67	68,3		
>1	30	30,6		
total	98	100,0		
Radiatio keine	54	55,1		
1	23	23,5		
>1	21	21,4		
total	98	100,0		
Chemotherapie keine	25	25,5		
1	22	22,4		
>1	52	53,1	2 Th.	2 (1- 3)
total	98	100,0		
Erfolg (Monate)			6,00	17 (0-17)
Hormontherapie keine	30	30,6		
1	51	52,0		
>1	17	17,4	2 Th.	2 (1- 3)
total	98	100,0		
Erfolg (Monate)			5,00	40 (0-40)
Hormon- und Chemotherapie	47	100,0	3 Th.	4 (2- 6)

Tab. 13: Metastasenlokalisation der Patienten

Met.-lokalisation	total		davon Hauptlokalisation	
	n	%	n	%
Knochen	77	35,4	59	60,2
Weichteile	26	12,0	10	10,2
Lunge	32	14,7	12	12,3
Leber	23	10,6	6	6,1
Haut	21	9,7	6	6,1
Pleura	15	7,0	3	3,1
Sonstige	23	10,6	2	2,0
total	217	100,0	98	100,0

Eine Skelettmetastasierung hatten 77 Patienten (35,4%), eine Lungenmetastasierung 32 (14,7%), eine Weichteilmetastasierung 26 (12,0%), eine Lebermetastasierung 23 (10,6%), eine Hautmetastasierung 21 (9,7%) und eine Pleurametastasierung 15 (7,0%) Patienten. 23 Patienten (10,6%) hatten Metastasen in Cerebrum, Cerebellum, Magen, Peritoneum, Nebenniere oder Knochenmark (Tab. 13).

Hauptmetastasierungslokalisation war bei 59 Patienten (60,2%) das Skelett, bei 12 Patienten (12,3%) die Lunge, bei 10 Patienten (10,2%) Weichteile, bei jeweils 6 Patienten (6,1%) Leber und Haut. Bei den übrigen 5 Patienten (5,1%) waren Pleura, Magen oder Peritoneum hauptsächlich befallen (Tab. 13).

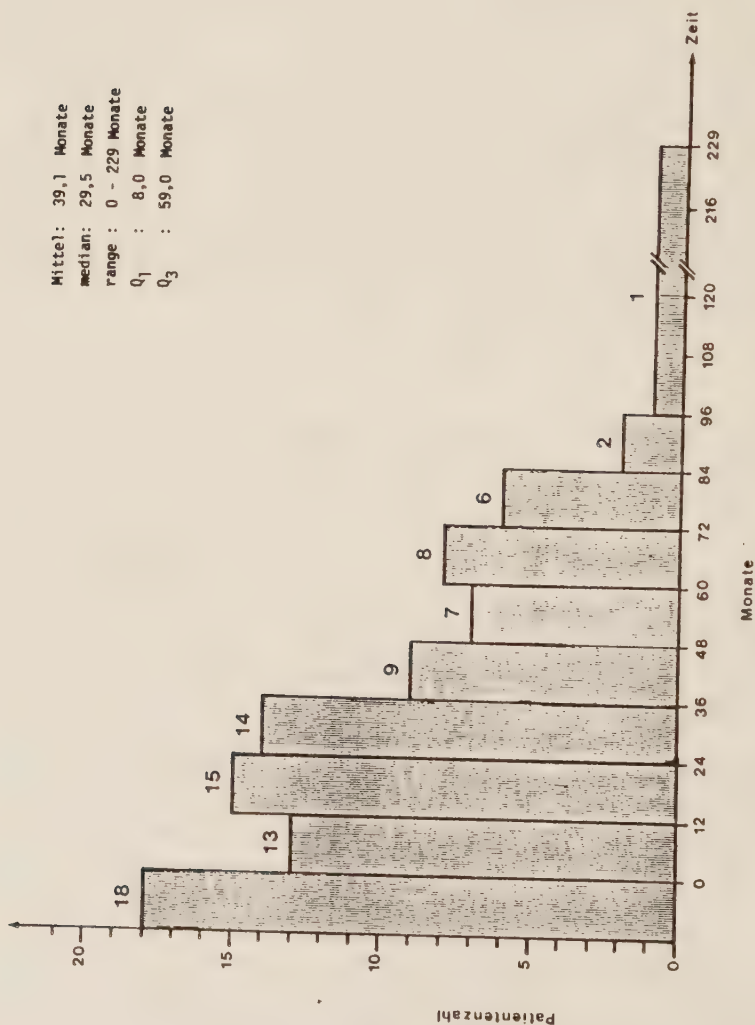
Das RFI betrug im Mittel 39,1 Monate, median 29,5 Monate, range 229 Monate (0-229). das Q_1 -Quantil betrug 8, das Q_3 -Quantil 59 Monate (Abb. 7). 50% der Rezidive traten innerhalb der ersten 2 Jahre auf.

Der Hormonrezeptorgehalt des tumorösen Gewebes war bei 37 Patienten ermittelt worden (Tab. 14). 14 Patienten wiesen einen positiven Gehalt an Östrogen- und Progesteronrezeptoren auf, 5 Patienten hatten nur einen positiven Östrogenrezeptorgehalt, 6 nur einen positiven Progesteronrezeptorgehalt, bei 12 Patienten war der Gehalt für beide Rezeptoren negativ. In 21 Fällen war der Rezeptorgehalt im Zytosol metastastischen Gewebes, in 14 Fällen in tumorösem Muttergewebe nachgewiesen worden. Bei 2 Patienten war die Bestimmung in beiden erfolgt, wobei sich jeweils ein adäquater Rezeptorstatus ergeben hatte, obwohl Änderungen während des Krankheitsverlaufes durchaus möglich und beschrieben sind (72). Entweder aufgrund maligner Progression oder durch intervenierende Therapie kommt ein Rezeptorenstatuswechsel statistisch bei 20-25% der Patienten vor (49).

Tab. 14: Hormonrezeptorsatatus der Patienten

	Patienten		Nachweis in		
	n	%	Tumor	Met.	Tu+Met
E + P +	14	14,3	5	8	1
E + P -	5	5,1	2	3	0
E - P +	6	6,1	2	4	0
E - P -	12	12,2	5	6	1
E P unbekannt	61	62,3	-	-	-
total	98	100,0	14	21	2

Abb. 7: Dauer des Rezidivfreien Intervalls nach Ersttherapie



Tab. 15: Prognosekriterium der Patienten (risk-Gruppe)

	n	%
high risk - Gruppe	36	40,9
low risk -Gruppe	52	59,1
total	88	100,0

Alle Patientinnen mit Mammakarzinom wurden bezüglich ihrer Prognosekriterien klassifiziert (5.1.1.6.3.). Der high risk-Gruppe gehörten 36 Patienten (40,9%) an, der low risk-Gruppe 52 Patienten (59,1%) (Tab. 15). Die low risk-Patienten waren durchschnittlich deutlich älter, als die high risk-Patienten (Abb. 5).

70 Patienten (71,4%) wurden mit Farlutal (Farmitalia) behandelt, 28 Patienten mit Clinovir (Upjohn) (Tab. 16).

Tab. 16: Medikation der Patienten

Medikation	n	%
Farlutal	70	71,4
Clinovir	28	28,6
total	98	100,0

Tab. 17: Applikation bei den Patienten

Modus	n	%
1. 1500 mg/die	60	61,2
2. 1000 mg/die i.m. + 500 mg/die p.o. (4 Wo.), dann 1000 mg/Woche i.m.	5	5,1
3. 1000 mg/die 5 Male/Wo (4 Wochen), dann 1000 mg/Woche i.m.	2	2,0
4. Kombination mit Zytostatika	31	31,7
1. + Hormontherapie	5	
+ Zytostatika	16	
+ spez. Adriblastin fraktioniert	10	
total	98	100,0

Mit dem Applikationsmodus 1 des Protokolls sind 60 Patienten (61,2%) behandelt worden, mit dem Modus 2 5 Patienten (5,1%), mit dem Modus 3 2 Patienten (2,0%) und bei 31 Patienten (31,7%) wurde eine Kombinationstherapie (5.1.1.6.4.) durchgeführt (Tab. 17).

In 5 Fällen wurde mit einer weiteren Hormontherapie kombiniert (Aminoglutethimid), in 26 Fällen mit einer chemotherapeutischen Cotherapie, davon 10 Male mit Adriblastin fraktioniert und 16 Male mit CMF, VAC, COOPER, EAC oder Trofosamid/Methotrexat. Bei 7 Patienten wurden parallel isolierte Skelettmetastasen oder Hirnmetastasen bestrahlt.

5.2. Ergebnisse

5.2.1. Therapieende

Bei 57 Patienten mußte die Therapie wegen der Diagnose einer Progression beendet werden, in der Hälfte der Fälle handelte es sich um eine primäre Progression, bei den anderen um einen Relaps nach einem Response (Tab. 18). Bis zur 6. Woche der Therapie verstarben 14 Patienten und wurden somit als early death-Gruppe (definitionsgemäß) bezeichnet. Wegen des Auftretens von intolerablen Nebenwirkungen wurde die Therapie bei 11 Patienten abgebrochen, 2 weitere Patienten fielen wegen Suizids bzw. wegen Umzuges aus der Studie. Bei einem Patienten konnte man nach 2-jähriger Rezidivfreiheit eine Heilung annehmen und die Therapie beenden. 13 der 98 Patienten waren (im September 1984) bei Beginn der Auswertung noch unter Therapie.

Tab. 18: Ursache des Therapieendes

	n	%
Progression - PD	29	29,6
Relaps	28	28,6
Bis 6. Woche gestorben (ED)	14	14,3
Nebenwirkungen	11	11,2
ausgeschieden	2	2,0
CR	1	1,0
noch unter Therapie	13	13,3
total	98	100,0

Tab. 19: Auswertbarkeit der Patienten

	n	%
für Therapieeffekt auswertbar	78	79,6
bis 6. Woche gestorben (ED)	14	14,3
intolerable NW bis 6. Woche	4	4,1
noch nicht beurteilbar	1	1,0
bis zur 6. Woche ausgeschieden (Suizid)	1	1,0
total	98	100,0

5.2.2. Auswertbarkeit

Für den Therapieeffekt waren 78 (79,6%) aller Patienten auswertbar. Bis zur 6. Woche verstarben 14 (14,3%) der Patienten und waren deshalb für den Therapieerfolg nicht auswertbar. Da intolerable Nebenwirkungen (5.2.6.) innerhalb der ersten 6 Therapiewochen auftraten, konnte der Erfolg bei 4 weiteren Patienten nicht beurteilt werden. 1 Patient beging innerhalb der 6-Wochenfrist Suizid, und bei 1 Patient war es noch zu früh zur Beurteilung des Therapieerfolges (Tab. 19).

Bezüglich des Auftretens von Nebenwirkungen waren 70 Patienten auswertbar (dies entspricht 72%).

Bei 76 Patienten wurden während der Therapie MPA-Spiegel im Blut gemessen, davon bei 10 Patienten zusätzlich MPA-Spiegel in Pleuraexsudaten.

5.2.3. Therapieresultat objektiv

Mit Response wird in der Darstellung ein CR, PR oder NC bezeichnet, Remission bezieht sich auf CR oder PR.

Der Therapieerfolg konnte bei 78 Patienten beurteilt werden. In 5 Fällen (6%) kam es zur CR, in 13 Fällen zur PR (17%) – somit zusammen bei 18 Patienten (23%) zu einer Remission –, in 31 Fällen zum NC (40%) und bei 29 Patienten (37%) zur primären Progression (PD) (Tab. 20). Von den 49 Patienten, die einen objektiven Response auf die Therapie hatten (63%), waren 29 am Ende des Beobachtungszeitraums (Sept. 1984) bereits sekundär progredient, d.h. hatten einen Relaps.

Die Responsedauer (Tab. 21) betrug im Mittel 36,7 Wochen, median 29 Wochen, range 158 (6-164). Sie war signifikant abhängig vom Grad des Responses (Tab. 21). Bei CR dauerte der Response im Mittel 89,6 Wochen, range 104 (60-164), bei PR 41,7 Wochen, range 75 (17-92), und bei NC 26,1 Wochen, range 48 (6-54) (Abb. 8). Das Signifikanzniveau ist 0,0004 (Mantel-Cox) bzw. 0,06 und 0,02 (im t-Test) jeweils Paarvergleiche CR vs. PR, PR vs. NC gerechnet).

Das Einzelorganansprechen auf die MPA-Therapie war sehr unterschiedlich (Tab. 20). Knochenmetastasen sprachen mit 87% Response am besten an, gefolgt von Hautmetastasen (73% Response), Lungenmetastasen (70%) und Weichteilmetastasen (63%). Weniger profitierten die Patienten mit anderen Metastasen von der Therapie. Bei Leber- oder "Sonstigen" Metastasen (Gehirn, Pleura, Magen) betrug der Response nur 50%.

Remissionen wurden eher bei "Sonstigen" (50%) und Hautmetastasen (36%) erreicht, als bei Knochen- (17%) oder Lungenmetastasen (15%), die Fallzahlen sind allerdings sehr klein.

Die Überlebenszeit nach der primären Metastasendiagnose betrug im Mittel 31 Monate, median 27 Monate, range 163 (5-168). Bei Ende des Beobachtungszeitraums waren noch 46 Patienten am Leben. Bei einer Patientin konnte die Überlebenszeit wegen eines unnatürlichen Todes nicht ausgewertet werden.

Tab. 20: Objektives Therapieergebnis

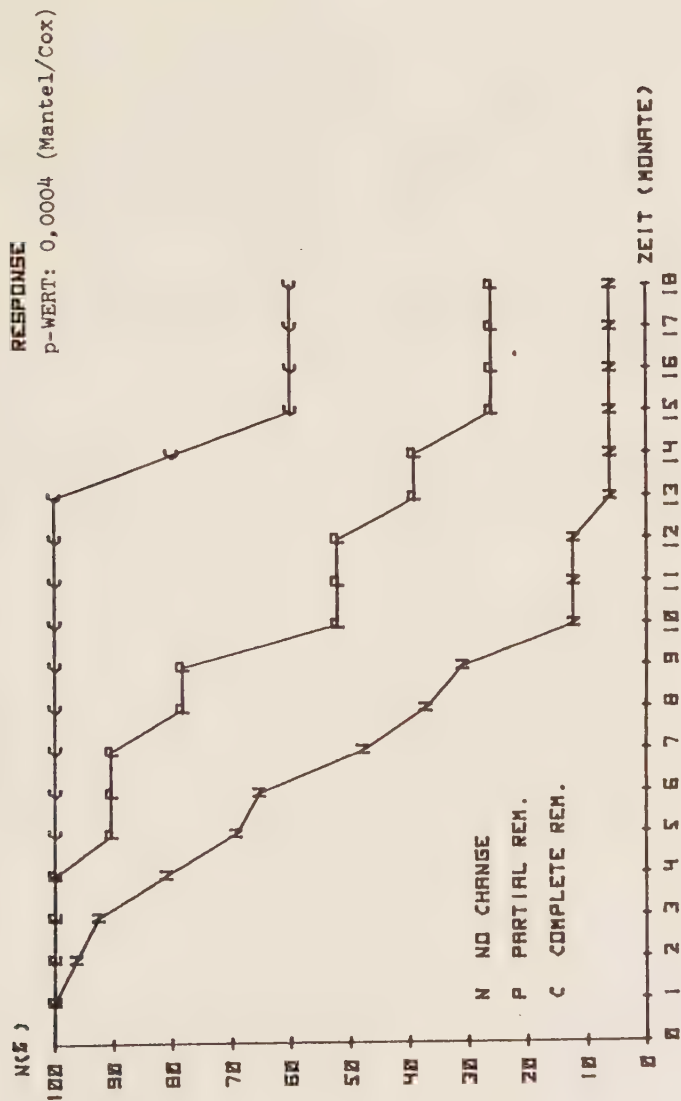
	CR		PR		NC		PD		total n
	n	%	n	%	n	%	n	%	
<u>Gesamt</u>	5	6,4	13	16,7	31	39,7	29	37,2	78
<u>Metastasen</u>									
Knochen	3	5,1	7	11,9	30	50,8	19	13,2	59
Lunge	1	5,0	2	10,0	11	55,0	6	30,0	20
Leber	0	0,0	1	10,0	4	40,0	5	50,0	10
Weichteile	3	18,8	0	0,0	7	43,8	6	37,5	16
Haut	2	18,2	2	18,2	4	36,4	3	27,3	11
Sonstige	3	37,5	1	12,5	0	0,0	4	50,0	8

Tab. 21: Responsedauer in Abhängigkeit von der Qualität des Therapieeffektes (Wochen)

Erfolg	Mittel	range	St.abw.	n	Signif. ¹⁾ (Diff.)
CR	89,6	104 (60-164)	42,6	5	0.06
PR	41,7	75 (17- 92)	21,2	13	
NC	26,1	48 (6- 54)	12,8	31	0.02
total	36,7	158 (6-164)	27,1	49	
(Median: 29)					

¹⁾ Der Signifikanzwert (p-Wert) bezieht sich auf die Vergleiche CR gegen PR gegen NC.

Abb. 8: Responsedauer (Monate) in Abhängigkeit von der Qualität des Therapieeffektes



5.2.4. Therapieresultat subjektiv

5.2.4.1. Leistungsindex

57 Patienten waren bezüglich ihrer Leistungsindices auswertbar. Die Karnofsky-Graduierung wurde in die WHO-Graduierung transponiert (5.1.1.6.9).

Bei 13 (23%) Patienten konnte man eine Verbesserung des Zustandes unter Therapie feststellen, bei 33 (58%) blieb der Zustand identisch und bei 11 Patienten (19%) verschlechterte sich der Zustand, jeweils meist um 1 WHO-Grad (Tab. 22).

Ausgewertet wurde die subjektive Effektivität nur bei Patienten, die länger als 6 Wochen kontinuierlich mit MPA therapiert worden waren.

Tab. 22: Veränderung des Leistungsindex unter der Therapie
(Subjektiver Therapieeffekt)

		n	%
Verbesserung	2 WHO-Grade	1	1,8
unter Therapie	1 WHO-Grad	12	21,1
keine Änderung		33	57,9
Verschlechterung	1 WHO-Grad	10	17,5
unter Therapie	2 WHO-Grade	1	1,7
total		57	100,0

5.2.4.2. Schmerzindex

60 Patienten waren (bei einer Therapiedauer über 6 Wochen) bezüglich der Schmerzsymptomatik auswertbar. Es wurde die UICC-Graduierung zur Abstufung verwendet (5.1.1.6.10).

Bei 26 Patienten verbesserte sich die Schmerzsymptomatik (43%), davon bei 6 Patienten um 2 UICC-Grade. Bei 28 Patienten konnte keine Veränderung konstatiert werden (47%), bei 6 Patienten (10%) nahm die Schmerzsymptomatik jeweils um 1 UICC-Grad zu (Tab. 23).

Berücksichtigt man nur die Patienten, bei denen zu Beginn der Therapie schon eine Schmerzsymptomatik bestanden hatte, findet man Schmerzlinderungen um 1 oder 2 UICC-Grade bei 46%, keine Veränderung bei 19% und eine Verschlechterung um einen UICC-Grad bei 17% der Patienten.

Tab. 23: Veränderung des Schmerzindex unter der Therapie (Subjektiver Therapieeffekt)

		n	%
Verbesserung	2 UICC-Grade	6	10,0
unter Therapie	1 UICC-Grad	20	33,3
keine Änderung			
Verschlechterung	1 UICC-Grad	28	46,7
unter Therapie	2 UICC-Grade	6	10,0
		0	0,0
total		60	100,0

5.2.5. Therapieeffekt

5.2.5.1. Metastasierungslokalisation

Bei der Gesamtbetrachtung des Therapieeffekts in Abhängigkeit von den Geweben der Metastasierung zeigte sich bei den Studienpatienten ein unterschiedlicher Therapiegesamterfolg (Tab. 24).

Es ist zu berücksichtigen, daß das Auftreten bestimmter Metastasenlokalisationen in absoluter Fallzahl berücksichtigt wurde, nicht nur jeweils singuläre Metastasierungsorte, die Ergebnisse somit die tendenzielle Prognose bei den unterschiedlichen Filiae widerspiegeln.

Am meisten profitierten Patienten mit der Metastasierung an Skelett oder Haut von der Therapie. 66% der Fälle mit einer Lokalisation im Knochen hatten einen Response, davon über ein Drittel eine Remission, 70% der Patienten mit Lokalisation an der Haut hatten ebenso einen Response, darunter knapp ein Drittel eine Remission (insgesamt 20%). Weniger erfolgreich war die Therapie bei anderen Gewebelokalisationen. 60% der Patienten mit Weichteilmetastasen hatten einen Response, 55% der Patienten mit Pleurametastasen, 52% der Patienten mit Lungenmetastasen und 50% der Patienten mit "Sonstigen" Metastasen. Nur in 40% der Fälle kam es zum Response bei Lebermetastasen.

Auch bei der Responsedauer lagen die Patienten mit Leberfilialisierung schlecht (median 17,5 Wochen), wie auch die Patienten mit "Sonstiger" Filialisierung (16), während die Responsedauer bei Weichteil-, Knochen-, Lungen-, Haut- und Pleurametastasen zwischen 26 und 29 Wochen (median) betrug (Tab. 25).

Bezüglich der Überlebenszeit nach Erstmetastasierung ergab sich eine ähnliche Verteilung unserer Studienpatienten (Tab. 25). Patienten mit Lebermetastasen überlebten median 18 Monate, dagegen Patienten mit Pleurametastasen median 33,5 Monate. Patienten mit anderen Metastasen überlebten zwischen median 20 (Weichteilmetastasen) und median 27 (Knochenmetastasen).

Tab. 24: Therapieeffekt in Abhängigkeit von der Metastasenlokalisation

Lokalisation	Therapieeffekt				
	Response	(CR	PR	NC)	PD
Weichteile	60 %	(15	10	35)	40 %
Knochen	66 %	(3	22	41)	34 %
Lunge	52 %	(4	12	36)	48 %
Leber	40 %	(0	7	33)	60 %
Haut	70 %	(0	20	50)	30 %
Pleura	55 %	(11	22	22)	45 %
Sonstige	50 %	(0	7	43)	50 %

Tab. 25: Responsedauer (Wochen) und Überlebenszeit nach Erstmetastasierung (Monate) in Abhängigkeit von der Metastasenlokalisation.

	Responsedauer (Wochen)		Überlebenszeit (Monate)	
	Mittel	Median	Mittel	Median
Weichteile	45,7	26,6	22,1	20,0
Knochen	36,1	29,0	32,1	27,0
Lunge	32,8	29,0	23,2	22,0
Leber	22,1	17,5	21,1	18,0
Haut	23,3	26,0	27,3	26,0
Pleura	47,2	27,0	32,9	33,5
Sonstige	20,2	16,0	25,7	23,0

Tab. 26: Therapieeffekt in Abhängigkeit von der Lokalisation der Hauptmetastasierung

Lokalisation	Therapieeffekt				
	Response	(CR,PR,NC)	Nonresponse	(PD)	total
	n	(%)	n	(%)	n
Weichteile	6	(67 %)	3	(33 %)	9
Knochen	29	(64 %)	16	(36 %)	45
Lunge	6	(60 %)	4	(40 %)	10
Leber	2	(50 %)	2	(50 %)	4
Haut	4	(67 %)	2	(33 %)	7
Pleura	1	(50 %)	1	(50 %)	2
Sonstige	1	(50 %)	1	(50 %)	2
total	49		29		78

5.2.5.2. Hauptmetastasierungslokalisation

Auch in Abhängigkeit von der Lokalisation der Hauptmetastasierung war der Therapiegesamterfolg deutlich unterschiedlich (Tab. 26). Hierbei ist allerdings die geringe Fallzahl bei einigen Geweben zu berücksichtigen, die eine statistische Signifikanz nicht zuläßt. Von der MPA-Therapie konnten insbesondere Patienten mit der Hauptmetastasierung in Haut (67% Response), Weichteilen (67% Response), Knochen (64% Response) und Lunge (60% Response) profitieren. Nur jeweils 50% der Patienten mit Leber-, Pleura- und "Sonstiger" Hauptmetastasierungslokalisation erreichten einen Response.

Tab. 27: Therapieeffekt in Abhängigkeit vom Applikationsmodus

	Applikationsmodus							
	A		B		C		D	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Responder (CR,PR,NC)	24	(61,5)	2	(50,0)	2	(100,0)	17	(64,4)
Nonresponder (PD)	15	(38,5)	2	(50,0)	0	(0,0)	9	(34,6)
total	39	(100,0)	4	(100,0)	2	(100,0)	26	(100,0)

5.2.5.3. Applikationsmodus

Untersucht man die Abhängigkeit des Therapieeffekts vom Applikationsmodus (5.1.1.6.4.), so findet man beim Vergleich der Patienten, die mit der Möglichkeit A therapiert worden waren (1500 mg/die p.o. kombiniert mit weiteren Zytostatika) keine signifikanten Responseudifferenzen (Tab. 27). 24 Patienten (61,5%) der mit Modus A behandelten hatten einen Response gegenüber 17 (65,4%) der mit Modus D behandelten. Auch der Anteil der objektiven Remissionen war mit 37% (A) und 33% (D) der Responsefälle ungefähr gleich groß.

Mit Modus B und C waren nur insgesamt 6 Patienten behandelt worden, so daß hier keine bedeutungsvolle Aussage getroffen werden kann.

5.2.5.4. Kombinationstherapie

Beim Applikationsmodus D standen verschiedene Kombinationstherapien zur Auswahl. Vergleicht man diese Kombinationen bezüglich des Therapieeffekts, erwiesen sich polychemotherapeutische Cotherapien (CMF, VAC etc.) als deutlich, wenn auch nicht signifikant potenter als hormonelle Cotherapien (Orimeten) (Tab. 28).

25% der zusätzlich hormonell Behandelten hatten einen Response, 81,3% der zusätzlich polychemotherapeutisch Behandelten. Zusätzlich mit fraktioniertem Adriblastin Behandelte liegen mit 50,0% Response dazwischen. Die relativ geringen Fallzahlen erlauben keine signifikanten Schlüsse ($p\text{-Wert} = 0,071$).

Bei der Responsedauer läßt sich aufgrund der geringen Fallzahlen kein Schluß ziehen, insgesamt hatten nur 17 Patienten mit Response eine Kombinationstherapie erhalten (Tab. 29). Interessant ist, daß auch bei Patienten mit Kombinationstherapie hohe Responsedauern zu erzielen sind. 2 Patienten mit polychemotherapeutischer Cotherapie hatten einen Response von über einem Jahr. Insgesamt 11 der 17 Patienten hatten eine Responsedauer von zwischen 26 und 52 Wochen, lediglich 6 der 17 Patienten hatten einen Response von unter 26 Wochen.

Tab. 29: Responsedauer (Wochen) in Abhängigkeit von der Art der Kombinationstherapie (+ hormonell vs. + polychemotherapeutisch vs. + Adriblastin fraktioniert).

Responsedauer	Kombinationstherapie					
	+ hormonell		+ polychemoth.		+ Adri. frakt.	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
unter 26 Wochen	0	(0,0)	5	(38,5)	1	(33,3)
26 - 52 Wochen	1	(100,0)	6	(46,2)	2	(66,7)
über 52 Wochen	0	(0,0)	2	(15,4)	0	(0,0)
total	1	(100,0)	13	(100,0)	3	(100,0)

5.2.6. Nebenwirkungen

Das Auftreten möglicher Nebenwirkungen wurde protokollgerecht (5.1.1.6.10.) bei 70 Patienten systematisch kontrolliert (Tab. 30). 8 Patienten (11%) entwickelten keine Nebenwirkungen, 51 (73%) tolerable Nebenwirkungen, die keinen Einfluß auf die Therapie hatten. 11 der Patienten (16%) jedoch bekamen Nebenwirkungen, die bei 3 Patienten zum Tod durch Lungenembolie führten und in 8 Fällen zum Therapieabbruch zwangen (2 davon ebenfalls aufgrund einer Lungenembolie, 2 wegen akuter Hypercalciämie und 4 wegen intolerabler Gewichtszunahme und cushingoiden Syndroms).

Gewichtszunahme (um 5 kg median, range 18 kg, 1-19) kam bei 39 Patienten (56%) und somit relativ am häufigsten vor, gefolgt von cushingoidem Syndrom (38 Patienten), Schwitzen (26), Tremor (25), Muskelkrämpfen (18), Übelkeit (15), Ödemen (14), unspezifischen Infektionen, die auf Schwächung der Abwehrvorgänge zurückzuführen sind (11) und vaginalen Schmierblutungen (3). Die genannten Nebenwirkungen waren nach UICC-Kriterien (107) quantifiziert worden, wobei Grad 4 nicht auftrat, Grad 3 gehäuft nur beim cushingoiden Syndrom (34%). Grad 3 trat sonst nur in Einzelfällen auf, Grad 2 und 1 ungefähr gleich häufig.

Unter den qualitativ registrierten Symptomen sind besonders Beschwerden neuraler autonomer Steuerung und des psychischen Erlebens (bei 18 Patienten) auffällig, dazu in 8 Fällen Dyspnoe, Lungenembolie (s.o.), Obstipation (4), ausgeprägter Calciumanstieg (2) und Akne (2). Unter den ZNS-Nebenwirkungen kamen Farbensehen, Parästhesien, Pruritus, Depressivität (eine Patientin fiel wegen Suizids aus der Studie, was im Zusammenhang hiermit gesehen werden könnte), starke Hungergefühle, umsorgende Muttergefühle und Appetitlosigkeit vor. Ein großes Problem stellte besonders für prämenstruale Patientinnen die Gewichtszunahme und der damit oft empfundene Attraktivitätsverlust dar. Der Calciumanstieg hatte jeweils bereits zu beginnenden hypercalciämischen Symptomen geführt (Polyurie, Übelkeit, psychotische Erscheinungen, Muskelatonie), die nach Therapieabbruch prompt zurückgingen.

Tab. 30: Inzidenz und Stärke der Nebenwirkungen

Indizienz				n	%	
keine				8	11,4	
tolerable				51	72,9	
intolerable				11	15,7	
tödlich				3		
Therapieabbruch				8		
total				70	100,0	

	UICC 1	UICC 2	UICC 3	n	rel.%	abs.%
<u>gradiiert</u>						
Cushing	3	22	13	38	16,7	54,3
Schwitzen	12	13	1	26	11,4	37,1
Tremor	14	10	1	25	11,0	35,7
Krämpfe	7	9	2	18	7,9	25,7
Übelkeit	10	4	1	15	6,6	21,4
Ödeme	5	9	0	14	6,1	20,0
Infektionen	7	4	0	11	4,8	15,7
Vaginalblutungen	1	2	0	3	1,3	4,3
<u>qualitativ</u>						
ZNS				18	7,9	25,7
Dyspnoe				8	3,5	11,4
Lungenembolie				5	2,2	7,1
Obstipation				4	1,8	5,7
Calciumanstieg				2	0,9	2,9
Akne				2	0,9	2,9
Gewichtszunahme	(Median: 5 kg range: 18 kg, 1-19)			39	17,1	55,7
total				228	100,0	

5.2.7. Laborparameter

5.2.7.1. Laborwertbewegung

Die vor, unter und am Ende der MPA-Therapie systematisch kontrollierten Laborparameter, kleines Blutbild, Thrombozyten, Leber- und Nierenwerte, Calcium, alkalische Phosphatase, saure Phosphatase, LDH, BSG, CEA, Prolaktin und Cortisol (5.1.1.6.6.), veränderten sich teilweise deutlich unter MPA-Einfluß (Tab. 31). Es wurden jeweils Mittel- und Medianwerte der 3 erhobenen Werte berechnet und im t-Test das jeweilige Signifikanzniveau der Differenzen der Mittelwerte ermittelt, dieses allerdings nur bei einem $p \leq 0,05$ angegeben.

Signifikant stiegen unter der Therapie Hb, Leukozyten, Thrombozyten, Harnstoff und LDH an. Bei Prolaktin ergab sich ein signifikanter Anstieg, bei Cortisol ein signifikanter Abfall des Ausgangswertes. Gegen Ende der Therapie stiegen signifikant alkalische Phosphatase, LDH, Harnsäure und Leukozyten an. Die BSG (nach 1 Stunde) nahm ebenfalls signifikant zu.

Um einen prognostischen Anhalt oder einen Indikator für den eventuellen Respose zu erhalten, berechneten wir die Laborparameterveränderungen getrennt für Responder (CR,PR,NC) und Nonresponder (PD) (Tab. 32). Integriert wurden die Werte vor und unter Therapie. Das Signifikanzniveau wurde jeweils im t-Test für die direkten Vergleichswerte (Zeile) und die unterschiedlichen Veränderungen unter Therapie (Spalte) berechnet. Signifikant höher vor Therapie waren BSG, Gamma-GT, alkalische Phosphatase und Bilirubin der Nonrespondergruppe. Unter Therapie waren BSG, GOT, Gamma-GT, alkalische Phosphatase, Glucose und CEA der Nonresponder signifikant höher. Das Hb war vor und unter Therapie bei der Respondergruppe signifikant höher.

Tab. 31: Veränderung der Laborparameter unter Therapie (vor
- während - nach (Relaps/Progression) MPA-Therapie)

Parameter	vor Ther. Signif. ¹⁾			unter Ther. Signif. ¹⁾			nach Ther.	
	Mittel	Med.		Mittel	Med.		Mittel	Med.
BSG	48,6	30,0	n.s.	44,1	30,0	0,02	70,1	61,0
Hb	12,4	12,7	0,04	12,7	12,8	n.s.	12,5	12,2
Leukoz.	5358	4600	0,02	6080	5600	0,05	6524	5700
Thromboz.	175	164	0,002	198	199	n.s.	203	206
Kreatinin	0,98	0,90	n.s.	1,01	1,00	n.s.	1,12	1,10
Harnstoff	35,6	35,5	0,01	40,9	36,0	n.s.	46,0	40,5
Harnsäure	4,72	4,60	n.s.	4,85	4,80	0,02	5,51	5,40
GOT	17,2	12,0	n.s.	16,3	10,0	n.s.	15,5	11,0
GPT	16,0	10,0	n.s.	16,1	11,5	n.s.	14,5	12,0
Cholinest.	4392	4243	n.s.	3999	4145	n.s.	3948	3573
Gamma-GT	83,5	31,0	n.s.	88,3	22,0	n.s.	77,3	34,0
alk. Phos.	225	151	n.s.	221	113	0,04	284	162
LDH	377	221	0,02	401	260	0,001	514	306
Bili. ges.	0,72	0,50	n.s.	1,04	0,60	n.s.	1,56	0,50
Calcium	2,36	2,30	n.s.	2,37	2,32	n.s.	2,30	2,29
saure Phos.	12,3	8,5	n.s.	11,5	10,5	n.s.	13,1	11,0
Glucose pp	119	116	n.s.	119	106	n.s.	130	104
CEA	65,7	8,0	n.s.	48,5	7,0	n.s.	44,7	14,0
Prolaktin	12,6	8,0	0,0001	14,5	12,0	n.s.	14,0	12,0
Cortisol	19,9	19,3	0,0001	8,7	4,0	n.s.	9,0	4,6

¹⁾ Signif. bezieht sich jeweils auf das Signifikanzniveau der Mittelwertsveränderungen der Parameter. Dieses ist nur angegeben, wenn $p \leq 0,05$ (signifikante Veränderung).

Tab. 32: Veränderungen der Laborparameter unter Therapie
in Abhängigkeit vom Therapieeffekt
(Responder vs. Nonresponder)

Parameter	Responder (CR,PR,NC)	Signif. ¹⁾ (Spalte)	Nonresp. (PD)	Signif. ¹⁾ (Zeile)
BSG vor Ther.	37,5	.	67,4	0,008
BSG unter Ther.	33,1	n.s.	76,5	0,001
HB vor Ther.	12,8	.	11,6	0,009
HB unter Ther.	13,3	n.s.	11,7	0,001
Leukoz. vor Ther.	4787	.	5363	n.s.
Leukoz. unter Ther.	5865	n.s.	5837	n.s.
Thromboz. vor Ther.	171	.	176	n.s.
Thromboz. unter Ther.	212	0,003	187	n.s.
Kreatinin vor Ther.	0,96	.	0,97	n.s.
Kreatinin unter Ther.	1,03	n.s.	0,97	n.s.

1) Signif. bezieht sich jeweils auf das Signifikanzniveau der Laborwertveränderungen der Parameter (Mittelwerte). Dieses ist nur angegeben, wenn $p \leq 0,05$ (signifikante Veränderung). Signif. (Spalte) drückt das Signifikanzniveau des Unterschieds der Laborwertveränderung (vor vs. unter Therapie) zwischen den beiden Vergleichsgruppen (Responder und Nonresponder) aus. Signif. (Zeile) drückt lediglich das Signifikanzniveau der unterschiedlichen Laborwerte der beiden Vergleichsgruppen aus.

Forts. Tab. 32:

Parameter	Responder (CR,PR,NC)	Signif. (Spalte)	Nonresp. (PD)	Signif. (Zeile)
Harnstoff vor Ther.	31,4	n.s.	37,6	n.s.
Harnstoff unter Ther.	36,2		41,8	n.s.
Harnsäure vor Ther.	4,8	0,05	4,2	n.s.
Harnsäure unter Ther.	4,8		4,8	n.s.
GOT vor Ther.	13,2	n.s.	17,1	n.s.
GOT unter Ther.	11,4		21,6	0,02
GPT vor Ther.	13,9	n.s.	17,4	n.s.
GPT unter Ther.	13,9		16,4	n.s.
Cholinest. vor Ther.	4562	n.s.	4587	n.s.
Cholinest. unter Ther.	4441		3735	n.s.
Gamma-GT vor Ther.	35,7	n.s.	101,8	0,01
Gamma-GT unter Ther.	32,7		120,3	0,01
alk. Phos. vor Ther.	149	n.s.	272	0,007
alk. Phos. unter Ther.	121		318	0,01
LDH vor Ther.	249	0,007	382	n.s.
LDH unter Ther.	263		543	n.s.

Forts. Tab. 32:

Parameter	Response (CR,PR,NC)	Signif. (Spalte)	Nonresp. (PD)	Signif. (Zeile)
Bili. ges. vor Ther.	0,51	0,02	0,79	0,05
Bili. ges. unter Ther.	0,59		0,65	n.s.
Calcium vor Ther.	2,33	n.s.	2,44	n.s.
Calcium unter Ther.	2,33		2,35	n.s.
saure Phos. vor Ther.	10,2	0,01	10,7	n.s.
saure Phos. unter Ther.	10,6		11,5	n.s.
Glucose pp vor Ther.	117	n.s.	117	n.s.
Glucose pp unter Ther.	112		146	0,02
CEA vor Ther.	50,3	n.s.	54,6	n.s.
CEA unter Ther.	23,2		80,3	0,02

Im Vergleich zur Nonrespondergruppe nahm der Thrombozytengehalt der Responder unter Therapie signifikant stärker zu, bei der Harnsäure, LDH und der sauren Phosphatase war die Entwicklung gegenseitig, die Nonresponder hatten signifikant größere Anstiege. Beim Bilirubin ergab sich bei den Respondern unter der Therapie ein Anstieg, bei den Nonrespondern ein Abfall.

Als möglichen Ausdruck des Ansprechens zeigten sich unter Therapie jeweils ein Abfall der alkalischen Phosphatase und des CEA-Wertes bei der Respondergruppe, ein deutlicher Anstieg hingegen bei den Nonrespondern. Hierfür ergab sich kein Signifikanzniveau.

5.2.7.2. Laborwerte / Metastasierungslokalisation

Einige Laborwerte, darunter Blutbildparameter und gewebespezifische Parameter wurden für die unterschiedlichen Metastasierungslokalisationen vor und unter Therapie berechnet (Tab. 33a Mittelwerte, Tab. 33b Mediane). Für die BSG als unspezifischem Ausdruck des malignen Entzündungsgeschehens fanden sich deutlich höhere Werte bei Leber-, Pleura- und "Sonstigen" (meist ZNS-) Metastasen.

Patienten mit Lebermetastasen fielen durch niedrige Hb, Thrombozyten und Cholinesterase, durch erhöhte GOT, GPT, Gamma-GT, alkalische Phosphatase, LDH und Bilirubin auf. Das CEA als spezifischer Malignitätsmarker war deutlich höher bei Knochen-, Leber- und "Sonstigen" Metastasen.

Die alkalische Phosphatase war außer bei Lebermetastasen auch bei Knochen-, Pleura- und "Sonstigen" Metastasen erhöht.

Tab. 33a: Veränderung der Laborparameter unter Therapie in Abhängigkeit von der Metastasierungsslo-
kalisation (Mittelwerte) ¹⁾

Metastasenloci	Weichteile	Knochen	Lunge	Leber	Haut	Pleura	Sonstige
BSG vor Ther.	43	50	47	72	39	65	58
BSG unter Ther.	60	43	40	62	56	42	56
Hb vor Ther.	12,7	12,3	12,4	11,4	12,7	12,3	12,0
Hb unter Ther.	12,3	12,7	12,9	11,4	12,6	13,0	12,0
Leukoz. vor Ther.	5787	5203	5678	5139	4895	5715	6668
Leukoz. unter Ther.	5854	5776	5949	5649	5899	8149	6566
Thromboz. vor Ther.	210	116	191	114	175	220	151
Thromboz. unter Ther.	232	185	220	136	203	246	147

1) Eine Tabelle, in der zu dem Wert vor und dem unter Therapie noch der Wert am Therapieende ein-
 gefügt ist, findet sich im Anhang (Tab. 33x), S. 154. Zusätzlich sind dort folgende Parameter
 berücksichtigt, die bei der Auswertung von geringerem Interesse erschienen: Kreatinin, Harnstoff,
 Harnsäure, Calcium, saure phosphatase und Glucose pp.

Forts. Tab. 33a

Metastasenloci	Weichteile	Knochen	Lunge	Leber	Haut	Pleura	Sonstige
GOT vor Ther.	11	18	18	37	13	17	28
GOT unter Ther.	12	18	14	31	16	16	20
GPT vor Ther.	11	16	16	27	13	20	18
GPT unter Ther.	12	17	16	26	19	15	18
Cholinesist. vor Ther.	4529	4338	4625	3282	4456	3728	3167
Cholinesist. unter Ther.	4176	4024	4223	2891	3767	3990	3205
Gamma-GT vor Ther.	50	97	61	244	36	74	177
Gamma-GT unter Ther.	58	102	57	250	79	80	257
alk. Phos. vor Ther.	117	249	172	321	150	230	387
alk. Phos. unter Ther.	178	257	153	439	176	232	420

Metastasenloci	Weichteile	Knochen	Lunge	Leber	Haut	Pleura	Sonstige
LDH vor Ther.	427	407	531	785	279	418	472
LDH unter Ther.	444	456	487	804	336	239	288
Bili. ges. vor Ther.	0,52	0,76	0,64	1,30	0,61	0,82	1,27
Bili. ges. unter Ther.	1,05	1,24	0,61	2,10	1,23	0,65	2,48
CEA vor Ther.	30	78	10	52	38	22	110
CEA unter Ther.	33	56	19	70	33	12	132
Prolaktin vor Ther.	14,6	13,0	12,1	12,6	12,2	10,4	14,3
Prolaktin unter Ther.	15,7	15,1	12,2	14,7	16,4	11,2	16,5
Cortisol vor Ther.	15,9	20,5	18,5	18,3	17,2	21,1	19,2
Cortisol unter Ther.	9,5	8,7	8,3	10,6	8,9	7,7	13,3

Tab. 33 b: Veränderung der Laborparameter unter Therapie in Abhängigkeit von der Metastasierungslokalisation (Medianwerte) ¹⁾

Metastasenloci	Weichteile	Knochen	Lunge	Leber	Haut	Pleura	Sonstige
BSG vor Ther.	30	35	28	82	30	46	65
BSG unter Ther.	54	25	41	67	52	43	49
Hb vor Ther.	13,2	12,5	12,7	11,8	13,1	13,0	12,5
Hb unter Ther.	13,0	12,8	12,9	11,2	12,2	13,1	11,8
Leukoz. vor Ther.	5050	4500	4800	4100	4500	5300	4800
Leukoz. unter Ther.	5600	5600	5700	5300	5900	7700	5650
Thromboz. vor Ther.	280	157	183	106	190	236	152
Thromboz. unter Ther.	232	188	216	118	212	300	122

¹⁾ Eine Tabelle, in der zu dem Wert vor und dem unter Therapie noch der Wert am Therapieende eingefügt ist, findet sich im Anhang (Tab. 33 x), S. 154. Zusätzlich sind dort folgende Parameter berücksichtigt, die bei der Auswertung von geringerem Interesse erschienen: Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Calcium, saure Phosphatase und Glucose pp.

Metastasenloci	Weichteile	Knochen	Lunge	Leber	Haut	Pleura	Sonstige
GOT vor Ther.	10	12	12	29	10	12	17
GOT unter Ther.	9	11	11	25	10	9	14
GPT vor Ther.	9	10	11	26	10	12	14
GPT unter Ther.	12	12	15	17	14	10	13
Cholinest. vor Ther.	4455	4176	5093	3396	4310	2800	3278
Cholinest. unter Ther.	4260	4145	4314	2817	3860	4110	2600
Gamma-GT vor Ther.	41	41	33	116	20	34	64
Gamma-GT unter Ther.	27	23	22	91	21	20	50
alk. Phos. vor Ther.	150	157	139	218	127	234	185
alk. Phos. unter Ther.	96	138	113	212	108	96	180

Metastasenloci	Weichteile	Knochen	Lunge	Leber	Haut	Pleura	Sonstige
LDH vor Ther.	239	229	256	414	219	240	269
LDH unter Ther.	253	261	282	399	259	248	310
Bili. ges. vor Ther.	0,50	0,50	0,50	0,70	0,50	0,60	0,70
Bili. ges. unter Ther.	0,50	0,60	0,60	0,65	0,65	0,40	0,60
CEA vor Ther.	2	10	2	9	7	4	10
CEA unter Ther.	5	14	5	24	5	10	31
Prolaktin vor Ther.	9,2	9,0	9,2	9,5	9,2	8,3	12,1
Prolaktin unter Ther.	9,6	11,3	9,7	11,3	11,5	8,3	14,4
Cortisol vor Ther.	17,7	19,6	18,5	18,4	13,7	19,3	17,1
Cortisol unter Ther.	2,5	4,1	2,5	5,9	2,5	6,1	13,7

5.2.8. Medikation

Nur am Rande sei hier auf die Medikation und damit verbundene Therapieerfolgsunterschiede eingegangen.

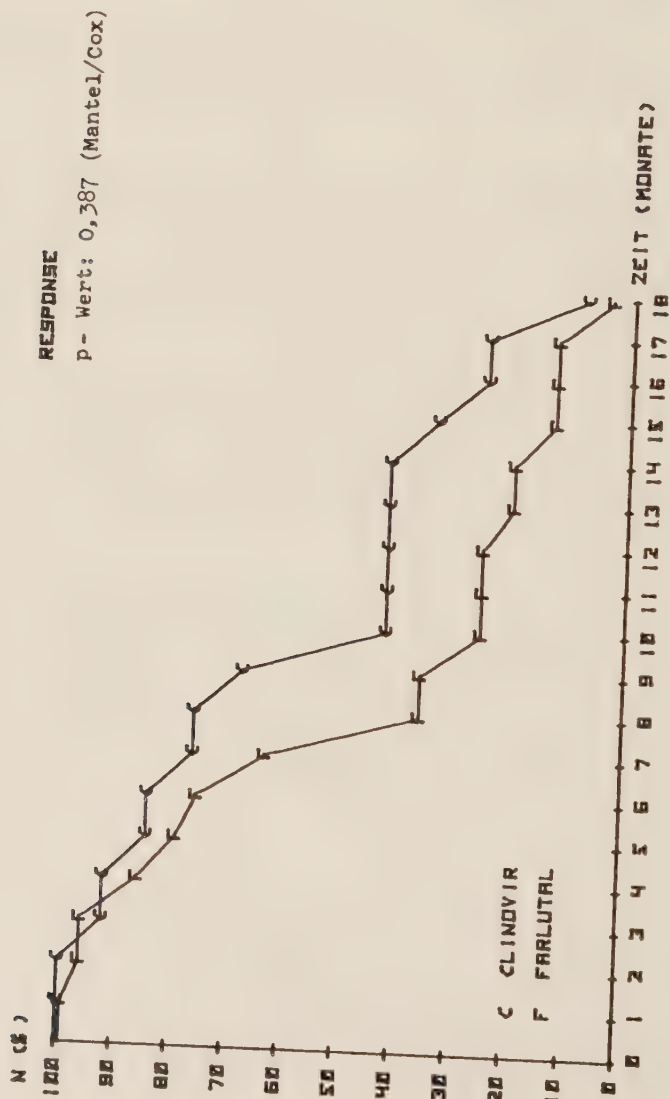
70 Patienten erhielten MPA als Farlutal (Fa. Farmitalia), 28 Patienten erhielten Clinovir (Fa. Upjohn). Die pharmakologische Wirksubstanz ist identisch, lediglich die galenische Zubereitung ist unterschiedlich.

Die Beurteilung eventueller pharmakokinetischer Unterschiede, die von den Firmen angegeben werden, war nicht möglich. Erstens war die Fallzahl der Patienten nicht groß genug, vor allem aber hatten wir keine Randomisierung durchgeführt, die natürlich unerlässlich bei einem so breit gefächerten Patientengut wäre, wollte man einen Medikamentenvergleich durchführen.

Auch die klinischen Erfolge sind nicht beurteilbar, da keine Randomisierung vorgenommen worden war. Mit Clinovir therapierte Patienten zeigten zwar eine höhere Responserate, dies ist wahrscheinlich auf die günstigeren Prognosekriterien der Patientengruppe zurückzuführen, nicht aber auf die Medikation.

Der Unterschied hinsichtlich der Responsedauer ist nicht signifikant (Abb. 9). Die mit Clinovir therapierten Patienten haben zwar etwas längere Responsedauern als die mit Farlutal therapierten Patienten, nach Mantel-Cox berechnet sich der p-Wert jedoch auf nur 0,387, abgesehen davon, daß auch hier die obengenannten Gründe keine validen Aussagen zulassen würden.

Abb. 9: Responsedauer (Monate) in Abhängigkeit von der Medikation
(Clinovir vs. Farlutal)



5.2.9. Mammakarzinom

5.2.9.1. Patientencharakteristik

In die Studie wurden 88 Patientinnen mit metastasierendem Mammakarzinom aufgenommen. Diese Patientengruppe unterzogen wir als homogene Einheit hinsichtlich der Diagnose einer gesonderten statistischen Analyse.

Die Patientinnen wurden an allen 7 Studienkliniken behandelt. Sie wiesen ein Altersmittel von 55,5 Jahren auf, median 56, range 46 (32-78). Die Indikation bestand in 61 Fällen in einer Tumorprogredienz nach chemotherapeutischer Vortherapie und in 27 Fällen in einem Tumorrezidiv vor Chemotherapie. Der TNM-Status war im statistischen Mittel bei Erstdiagnose $T_{2,0} N_{1,0} M_{0,2}$. 36 Patientinnen gehörten der high risk-, 52 der low risk-Gruppe an. Das RFI zwischen Erstdiagnose und Rezidiv oder Metastasierung dauerte im Mittel 41,8 Monate, median 31,5 Monate, range 229 (0-229). 13 Frauen waren zu Therapiebeginn prämenopausal, davon 59 biologisch, 6 per operationem und 10 per radiationem. Positive Östrogenrezeptoren waren bei 18 Patienten gemessen worden, negative bei 16. Die Progesteronrezeptoren waren in 18 Fällen positiv, in 16 Fällen negativ, bei allen anderen Patienten war der Rezeptorstatus unbekannt. Bis auf eine Frau waren alle Patientinnen voroperiert, 28 davon mehrfach. 40 Patienten waren therapeutisch vorbestrahlt, hiervon 20 mehrmals. 66 Patientinnen waren chemotherapeutisch systemisch vortherapiert (48 mehrmals), bei Response war eine Dauer von im Mittel 6,38 Monaten, median 7, range 15 (2-17) erreicht worden. Hormonell vortherapiert waren 61 Patienten (17 mehrmals), die Responsedauer war (bei Response) im Mittel 7,18 Monate, median 6, range 38 (2-40). 32 Patienten hatten 1 Metastasenlokalisation, 24 2 und 32 3 und mehr. Applikationsmodus 1 war in 54 Fällen angewendet worden, Modus 2 bei 5, Modus 3 bei 2 und Modus 4 bei 27 Patienten, wobei in 11 Fällen mit Chemotherapeutika (davon 6 mit Adriblastin fraktioniert) und bei 16 Patienten mit hormonellen Therapien kombiniert worden war.

5.2.9.2. Therapieerfolg

Von den 71 Patientinnen, bei denen der Therapieerfolg beurteilbar war (11 early death-Patienten, 5 Abbrüche innerhalb der ersten 6 Wochen wegen intolerabler Nebenwirkungen und 1 Therapieabbruch aus anderen Gründen), hatten 5 Patienten (7%) CR, 11 (15,5%) PR, 29 (40,8%) NC und 26 (36,7%) eine primäre Progression. Die Remissionsdauer war im Mittel 26,7 Wochen, median 29 Wochen, range 158 (6-164). Die Überlebenszeit der Patientinnen (43 waren im September 1984 noch am Leben) betrug im Mittel 32,5 Monate, median 27 Monate, range 163 (5⁺-168) ¹⁾.

5.2.9.3. Prognosekriterien

5.2.9.3.1. Risk-Status

Die Einteilung nach dem risk-Status (5.1.1.6.3.) erwies sich als signifikantes prognostisches Kriterium (Tab. 34).

15 Patienten (35%) der low risk-Gruppe erreichten eine Remission, davon 5 eine komplette Remission. Nur 1 Patient (4%) der high risk-Gruppe hatte ebenfalls eine Remission (allerdings nur PR). 72% der low risk-Patienten sprachen im Gegensatz zu 50% der high risk-Patienten auf die Therapie an. Dieses Ergebnis war hochsignifikant ($p=0,01$).

Auch für die Dauer des Ansprechens war der risk-Status von Bedeutung, wie auch für die Überlebenszeit nach der Diagnose der Metastasierung (Tab. 34). Kein Patient mit hohem Risikofaktor hatte eine Remissionsdauer von 12 Monaten oder darüber, immerhin 36% der Patienten mit niedrigem Risikofaktor hatten eine Remissionsdauer von über einem Jahr ($p=0,03$).

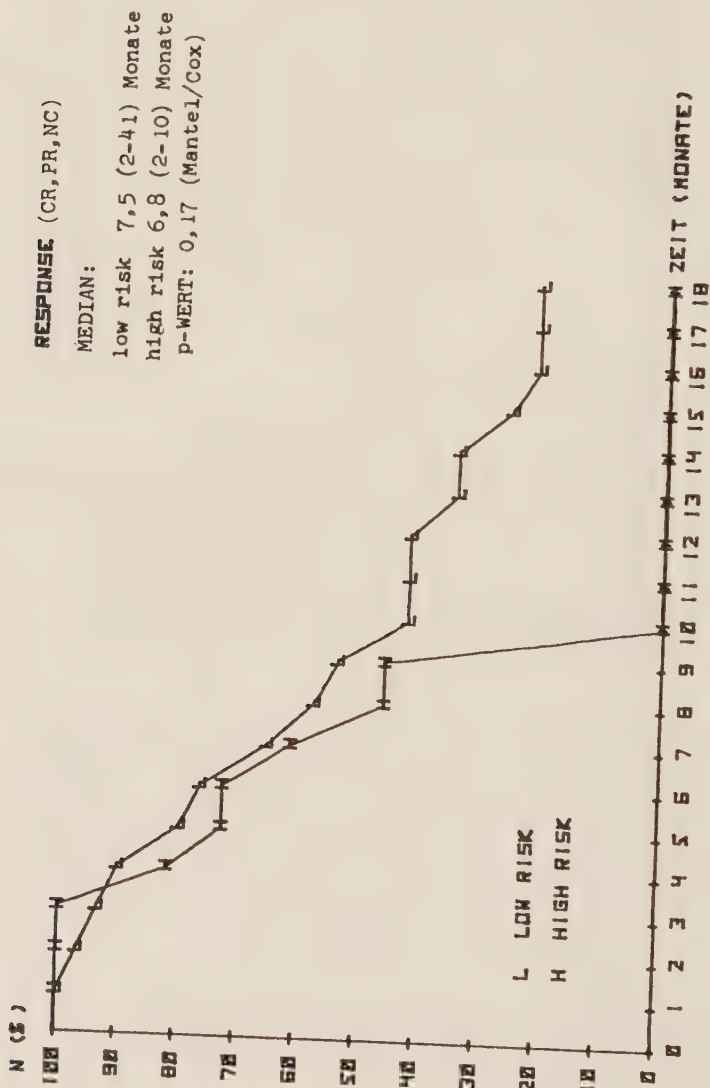
1) "+" bedeutet "noch andauernd"

Tab. 34: Therapieeffekt, Responsedauer, Überlebenszeit nach Erstmetastasierung und Inzidenz von Nebenwirkungen in Abhängigkeit vom Prognosekriterium.

	high risk n (%)	low risk n (%)	Pearson chi ²	p- Wert
Therapieeffekt				
CR	0 (0,0)	5 (11,6)	10,11 (3 FG ¹⁾)	0,01
PR	1 (3,6)	10 (23,3)		
NC	13 (46,4)	16 (37,2)		
PD	14 (50,0)	12 (27,9)		
total	28 (100,0)	43 (100,0)		
Responsedauer (CR,PR,NC)				
<6 Monate	6 (42,9)	10 (32,3)	6,76 (2 FG ¹⁾)	0,03
6-12 Monate	8 (57,1)	10 (32,3)		
>12 Monate	0 (0,0)	11 (35,5)		
total	14 (100,0)	31 (100,0)		
Überlebenszeit nach Erstmetastasierung				
<1 Jahre	4 (14,3)	5 (11,6)	8,65 (3 FG ¹⁾)	0,03
1-2 Jahre	13 (46,4)	7 (16,3)		
2-3 Jahre	6 (21,4)	17 (39,5)		
>3 Jahre	5 (17,9)	14 (32,6)		
total	28 (100,0)	43 (100,0)		
Nebenwirkungen				
keine	1 (4,5)	7 (18,4)		
tolerable	19 (86,4)	26 (68,4)		
intolerable	2 (9,1)	5 (13,2)		
total	22 (100,0)	38 (100,0)		

¹⁾FG - Freiheitsgrade bei der Berechnung von chi²

Abb. 10: Responsedauer (Monate) in Abhängigkeit vom Prognosekriterium (high vs. low risk)



Bis zur Responsedauer von 8 Monaten verliefen die Kurven der sich noch im Response befindlichen Patienten zwar parallel, dann endete der Response aller high risk-Patienten noch vor dem 12. Monat (Abb. 10). Der p-Wert nach Mantel-Cox berechnete sich 0,17.

Die 2-Jahresüberlebensrate betrug bei den high risk-Patienten 39,3%, bei den low risk-Patienten 72,1% (Tab. 34). Über 3 Jahre nach der Metastasierung lebten nur noch 17,9% der high risk-Gruppe und 32,6% der low risk-Gruppe. Dieser Unterschied war signifikant ($p=0,03$).

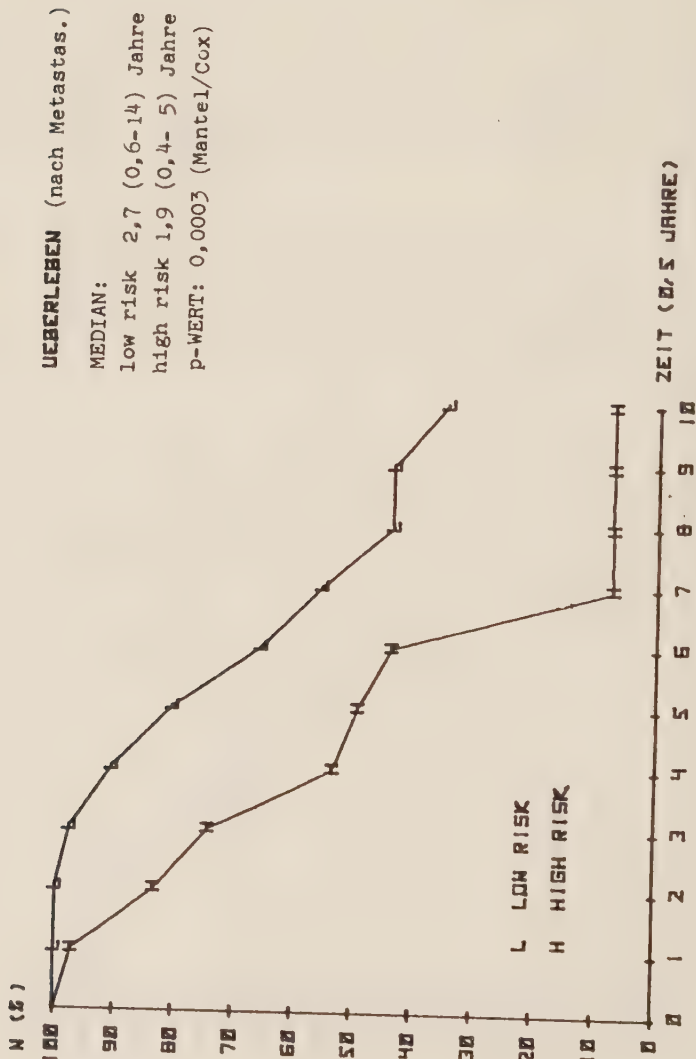
Auch in der Überlebenskurve (Cutler-Ederer) wurde das statistisch längere Überleben nach Erstmetastasierung der low risk-Gruppe evident ($p=0,0003$ nach Mantel-Cox) (Abb. 11).

Median überlebten die low risk-Patienten 33 Monate (range 161 (7^+ -168)), die high risk-Patienten 22,5 Monate (range 55 (5^+ -60)).

Keine aussagekräftigen Unterschiede erhielten wir bezüglich der Inzidenz von Nebenwirkungen. Bei der low risk-Gruppe hatten zwar mehr Patienten keine Nebenwirkungen als bei der high risk-Gruppe (18,4% und 4,5%), dafür aber mehr Patienten intolerable Nebenwirkungen entwickelt (13,2% und 9,1%) (Tab. 34).

Für den subjektiven Therapieerfolg (Schmerzerleben und Leistungsindex) hatte der risk-Status unserer Patienten keine prognostische Bedeutung.

Abb. 11: Überlebenszeit nach Metastasierung (Jahre) in Abhängigkeit vom Prognosekriterium (high vs. low risk)



5.2.9.3.2. Rezidivfreies Intervall

Der risk-Status setzt sich als integriertes Prognosekriterium aus mehreren Parametern zusammen (5.1.1.6.3.).

Dem Rezidivfreien Intervall (RFI) kam in unserer Studie dabei die größte Gewichtung zu. Um zu überprüfen, ob diese Gewichtung zu Recht bestand oder ob andere Faktoren als Prognosekriterien Bedeutung hatten, untersuchten wir die Beziehung zwischen Therapieerfolg einerseits und anamnestischen Faktoren andererseits.

Patientinnen, die eine objektive Remission (CR,PR) erreichten, hatten im Mittel ein RFI von 34,24 Monaten, range 144 (0-144). Dies war signifikant kürzer ($p=0,0053$ im t-Test). Patientinnen mit primärer Progression hatten mit 29,61 Monaten, range 96 (0-96) ein etwa ebenso langes RFI wie Patientinnen mit einem NC.

Tab. 35: Dauer des Rezidivfreien Intervalls nach Ersttherapie in Abhängigkeit vom Therapieeffekt (CR+PR vs. NC vs. PD)

	RFI (Monate)		n	Signifikanzniveau
	Mittel	range		
CR + PR	67,81	229 (0-229)	16	0,0053 (t-Test)
NC	34,24	144 (0-144)	29	
PD	29,61	96 (0- 96)	26	
total	40,10	229 (0-229)	71	

Die Dauer des RFI war bei unseren Patienten nicht direkt proportional zum Therapieerfolg zu setzen (Tab. 36). Die Patienten mit einem RFI unter 24 Monaten sprachen zu 56,6% auf die Therapie an, die Patienten mit einem RFI über 24 Monaten dagegen zu 68,4%. Bei den Patienten mit einem RFI unter 24 Monaten kam nur in 6,6% eine Remission vor, bei den Patienten mit einem RFI über 24 Monaten in 34,2% der Fälle. Diese Ungleichverteilung ist beinahe signifikant ($p=0,06$). Am aussagekräftigsten war das RFI für eine mögliche Remission. Die Chance, bei einem RFI unter 24 Monaten eine Remission durch die MPA-Therapie zu erreichen, war bei unseren Patienten außerordentlich klein.

43,4% der Patienten mit einem RFI unter 24 Monaten waren primär progredient, aber mit 31,6% der Patienten mit einem RFI über 24 Monaten auch ein großer Teil dieser Gruppe.

Auch bezüglich der Dauer des Ansprechens war das RFI von prognostischem Gewicht (Tab. 37). Bei einem RFI bis zu 12 Monaten dauerte ein erzielter Response im Mittel 22,3 Wochen, range 34 (6^+-40), darüber dauerte der Response im Mittel 41,3 Wochen, range 157 (7-164), das Signifikanzniveau im t-Test war 0,05. Der statistische Schnittpunkt bei 12 Monaten war bedeutungsvoll, bei einem Schnittpunkt bei 24 Monaten oder 36 Monaten (Tab. 38) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Bei der prognostischen Bedeutung des RFI für die Überlebenszeit konnte bei einem Schnittpunkt von 36 Monaten ein hochsignifikantes Ergebnis erzielt werden. Mit einem RFI unter 36 Monaten überlebten die Patienten im Mittel 26,2 Monate, range 103 (5-108), darüber 41,1 Monate, range 161 (7-168) (Tab. 38). Die Signifikanz betrug im t-Test 0,002.

Legt man den statistischen Schnittpunkt bei 12 Monaten RFI an, war zwar die prognostische Bedeutung für das Überleben immer noch signifikant, jedoch nur mit einem p-Wert von 0,02 (t-Test) (Tab. 37)

Keine prognostische Bedeutung hatte das RFI für den subjektiven Therapieerfolg und die Nebenwirkungsinzidenz.

Tab. 36: Therapieeffekt in Abhängigkeit von der Dauer des Rezidivfreien Intervalls (Monate) nach Ersttherapie - RFI als prognostisches Kriterium (RFI < 24 vs. RFI ≥ 24 Monate)

Therapieeffekt	Rezidivfreies Intervall (Monate)			
	< 24		≥ 24	
	n	(%)	n	(%)
CR	1	(3,3)	4	(9,8)
PR	1	(3,3)	10	(24,4)
NC	15	(50,0)	14	(34,2)
PD	13	(43,4)	13	(31,6)
total	30	(100,0)	41	(100,0)

Pearson χ^2 : 16,046 (9 FG¹⁾)

p-Wert : 0,06

1) FG - Freiheitsgrade bei der Berechnung von χ^2

Tab. 37: Responsedauer (Wochen und Überlebenszeit nach Erstmetastasierung (Monate) in Abhängigkeit von der Dauer des Rezidivfreien Intervalls nach Ersttherapie (RFI < 12 vs. RFI ≥ 12 Mon.)

	Rezidivfreies Intervall (Monate)			
	< 12		≥ 12	
	Mittel	range	Mittel	range
Responsedauer (Wochen)	22,3	(6-40)	41,3	(7-164)
p-Wert (t-Test):	0,05			
Überlebenszeit (Monate)	23,6	(5-44)	36,1	(7-168)
p-Wert (t-Test):	0,02			

Tab. 38: Responsedauer (Wochen) und Überlebenszeit nach Erstmetastasierung (Monate) in Abhängigkeit von der Dauer des Rezidivfreien Intervalls nach Ersttherapie (RFI < 36 vs. RFI ≥ 36 Monate)

	Rezidivfreies Intervall (Monate)			
	< 12		≥ 12	
	Mittel	range	Mittel	range
Responsedauer (Wochen)	35,5	(6-164)	38,2	(7- 92)
p-Wert (t-Test):	0,75			
Überlebenszeit (Monate)	26,2	(5-108)	41,1	(7-168)
p-Wert (t-Test):	0,002			

5.2.9.3.3. Metastasierung

5.2.9.3.3.1. Metastasenlokalisation

Die Metastasierungslokalisation hatte in der risk-Klassifizierung unserer Patienten die zweitbedeutende Funktion (5.1.1.6.3.). In diesem Studienpatientenkollektiv drückte sich die schlechtere Prognose der viszeralen Metastasen in einer höheren Quote der Patienten aus, die unter Therapie primär progressiv waren (Tab. 24). Die Patienten mit Lebermetastasen waren zu 60% progredient und erreichten zu 7% eine Remission, die Patienten mit "Sonstigen" Metastasen (v.a. ZNS) waren zu 50% progredient und erreichten zu 7% eine Remission und die Patienten mit Lungenmetastasen waren zu 48% progredient und erreichten zu 16% eine Remission.

Dagegen war die Metastasierung in andere Gewebe prognostisch günstiger. Patienten mit Weichteilmetastasen hatten in 25% eine Remission und in 40% eine Progression, mit Knochenmetastasen in 25% eine Remission und in 34% eine Progression, mit Hautmetastasen in 20% eine Remission und in 30% eine Progression und in 33% eine Remission und 45% eine Progression, wenn Pleurametastasen vorlagen.

Für die Dauer des Ansprechens waren nur Leber- und ZNS-Metastasen von ungünstiger Prognose (median 17,5 Wochen, bzw. 16 Wochen), andere Metastasenlokalisationen führten zu deutlich längeren Responseudauern (median 26-29 Wochen) (Tab. 25).

5.2.9.3.3.2. Metastasenzahl

Als wichtiges Prognosekriterium erwies sich in der Studie die Anzahl filialisierter Gewebe (Tab. 39). Hatte der Tumor in ein Gewebe metastasiert, wurde in 75% ein Response erreicht, bei 2 betroffenen Geweben in 55% und bei mehr Geweben in 56%. Eine Remission wurde zu 43,8% von Patienten mit einem Metastasierungsort erreicht, zu 43,8% von Patienten mit 2 Geweben und in 12,5% von Patienten mit mehr als 2 betroffenen Geweben.

Primäre Progression fand in 26,9% bei unilokulärer, in 34,6% bei bilokulärer und in 38,5% bei multilokulärer Metastasierung statt.

Diese Ungleichverteilung erreichte beinahe das Signifikanzniveau ($p=0,08$).

Tab. 39: Therapieeffekt in Abhängigkeit von der Zahl der Metastasengewebe.

	CR,PR		NC		PD	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
1 Metastasenort	7	(43,8)	14	(48,3)	7	(26,9)
2 Metastasenorte	7	(43,8)	4	(13,8)	9	(34,6)
>2 Metastasenorte	2	(12,5)	11	(37,9)	10	(38,5)
total	16	(100,0)	29	(100,0)	26	(100,0)
Pearson χ^2 :	8,09					
p-Wert :	0,08					

5.2.9.3.4. Rezeptorstatus

Bei der Untersuchung der Abhängigkeit des Therapieeffektes vom Status der Östrogenrezeptoren (ER) und der Progesteronrezeptoren (PR) ergab sich für unsere Patienten eine prognostische Relevanz (Tab. 40). Diese Relevanz galt für einen möglichen Response, nicht speziell für eine Remission. Das könnte allerdings auch – zu Fehlinterpretationen verleitend – in der kleinen Fallzahl der Remissionspatienten begründet sein.

6,3% der Remissionspatienten und 34,5% der NC Patienten waren ER und PR positiv. Zusammengenommen waren somit 24,4% Responder hormonrezeptorpositiv gegenüber 7,7% Nonrespondern (PD). 18,6% der Remissionspatienten und 10,5% der NC Patienten waren ER und PR negativ. Zusammengenommen waren somit 13,3% Responder hormonrezeptornegativ gegenüber 19,2% Nonrespondern. Positive ER und/oder PR hatten 18,9% Remissionspatienten, 44,7% NC Patienten (insgesamt 35% Responder) und 23% der Nonresponder. Unbekannt war der Rezeptorstatus bei 62,5% Remissionspatienten, 44,8% NC Patienten und 57,7% Nonrespondern.

Prognostisch bedeutender war in unserer Studie der ER Status (Tab. 40). 12,5% Remissionspatienten und 41,3% NC Patienten hatten positive ER, für 62,5% Remissionspatienten und 44,8% NC Patienten waren sie unbekannt und für 25% Remissionspatienten und 13,9% NC Patienten negativ. Insgesamt hatten somit 31,1% Responder und 11,5% Nonresponder positive ER, 51,1% Responder und 57,7% Nonresponder unbekannte ER und 17,8% Responder und 30,8% Nonresponder negative ER. Der PR Status ließ nur eine leichte Tendenz erkennen. 28,9% Responder (12,5% Remissionspatienten und 37,9% NC Patienten) gegenüber 19,2% Nonrespondern waren PR positiv. 20% Responder (25% Remissionspatienten und 17,3% NC Patienten) gegenüber 23,1% Nonrespondern waren PR negativ.

Tab. 40: Therapieeffekt in Abhängigkeit vom Status der Hormonrezeptoren (CR, PR vs. NC vs. PD)

	CR, PR		NC		PD	
	n	%	n	%	n	%
ER pos. PR pos.	1	6,3	10	34,5	2	7,7
ER pos. PR neg.	1	6,3	2	6,8	1	3,8
ER neg. PR pos.	1	6,3	1	3,4	3	11,5
ER unbek. PR unbek.	10	62,5	13	44,8	15	57,7
ER neg. PR neg.	3	18,6	3	10,5	5	19,2
total	16	100,0	29	100,0	26	100,0
ER positiv	2	12,5	12	41,3	3	11,5
ER unbekannt	10	62,5	13	44,8	15	57,7
ER negativ	4	25,0	4	13,9	8	30,8
total	16	100,0	29	100,0	26	100,0
PR positiv	2	12,5	11	37,9	5	19,2
PR unbekannt	10	62,5	13	44,8	15	57,7
PR negativ	4	25,0	5	17,3	6	23,1
total	16	100,0	29	100,0	26	100,0

Keine positive Korrelation fanden wir zwischen dem Hormonrezeptorstatus und der Responsedauer, eine geringgradige Korrelation zwischen dem Hormonrezeptorstatus und der Überlebenszeit nach Erstmetastasierung (Tab. 41).

Waren eine der beiden Rezeptortypen oder beide positiv, dauerte der Response der Remissionspatienten median 40 Wochen, range 32^+ -60, waren beide unbekannt, dauerte der Response median 56 Wochen, range 20-164⁺, waren beide negativ, dauerte der Response median 40 Wochen, range 17-82.

Waren eine der beiden Rezeptortypen oder beide positiv, dauerte der Response der NC Patienten median 19,5 Wochen, range 6^+ -54, waren beide unbekannt, dauerte der Response median 29 Wochen, range 18-52, waren beide negativ, dauerte der Response median 18 Wochen, range 11-26.

Die Aufschlüsselung in Remissionspatienten (CR,PR) und NC Patienten unternahmen wir, um der Frage nachzugehen, ob es sich bei den als NC eingestuften "Erfolgen" möglicherweise in einigen Fällen um resistente, aber nur langsam wachsende Tumoren handeln könnte.

Die Überlebenszeit nach Erstmetastasierung betrug für rezeptorpositive Patienten median 26 Monate, range 7-108⁺, für Patienten mit unbekanntem Hormonrezeptorstatus median 31 Monate, range 5-168⁺ und war für Patienten mit negativem Hormonrezeptorstatus mit median 16, range 8-62⁺ deutlich kürzer (Tab. 41).

Das RFI war für rezeptorpositive und rezeptornegative Patienten im Mittel gleich groß (37,7 Monate, range 0-144 vs. 37,6 Monate, range 10-66).

Tab. 41: Status der Hormonrezeptoren als prognostisches Kriterium für die Responsedauer und die Überlebenszeit nach Erstmetastasierung

		ER u./od. PR positiv	ER u. PR unbekannt	ER u. PR negativ
Responsedauer (Wochen)				
CR, PR	Median	40	56 f	40
	range	32 ⁺ -60	20-164 ⁺	17-82
	Patienten	3	10	3
NC	Median	19,5	29	18
	range	6 ⁺ -54	18- 52	11-26
	Patienten	13	23	3
Überlebenszeit (Monate)				
nach Erstmetastasierung				
(CR, PR, NC, PD)	Median	26	31	16
	range	7 -108 ⁺	5-168 ⁺	8-62 ⁺
	Patienten	22	38	11

Tab. 42: Therapieeffekt in Abhängigkeit vom Menopausenstatus bei Therapiebeginn (prä- vs. postmenopausal) und vom Modus der Menopause (biologisch vs. operativ vs. radiativ).

	CR,PR		NC		PD	
	n	%	n	%	n	%
prämenopausal	1 ¹⁾	6,3	5 ²⁾	17,2	4	15,4
postmenopausal	15	93,7	24	82,8	22	84,6
total	16	100,0	29	100,0	26	100,0
postmenopausal						
biologisch	11	73,3	18	75,0	18	81,8
per operat.	1	6,7	2	8,3	3	9,8
per radiat.	3	20,0	4	16,7	1	4,5
total	15	100,0	24	100,0	22	100,0

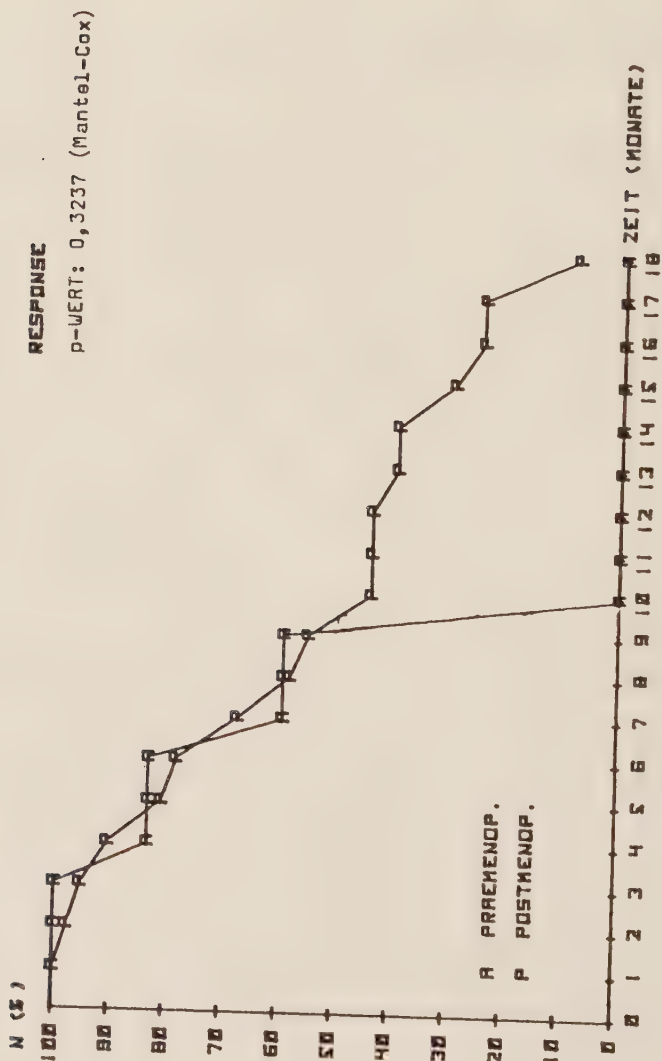
5.2.9.3.5. Menopausenstatus

Im Sinne einer Tendenz ist auch der Menopausenstatus von prognostischer Bedeutung gewesen. Eine Remission erreichten nur 10% der Prämenopausalen, aber 16% der Postmenopausalen. 6,3% der Remissionspatienten waren prämenopausal, 93,7% postmenopausal, bei den primär progredienten Patienten waren 15,4% prämenopausal und 84,6% postmenopausal (Tab. 42). Unter unseren postmenopausalen Patienten hatten die Radiomenolysierten die beste Prognose, gefolgt von den biologisch Postmenopausalen und operativ Kastrierten; die geringen Fallzahlen ließen keine eindeutigen Schlüsse zu (Tab. 42). Die Responsedauer war bei prämenopausalen Patienten tendenziell kürzer, als bei postmenopausalen (Abb. 12). Es fiel auf, daß keine prämenopausale Patientin eine Responsedauer über 10 Monate hatte.

1) Patientin war noch nicht chemotherapeutisch behandelt worden.

2) 4 der 5 Patienten waren chemotherapeutisch vorbehandelt.

Abb. 12: Responsedauer (CR, PR, NC) in Monaten in Abhängigkeit vom Menopausenstatus bei Therapiebeginn (prä- vs. postmenopausal).



5.2.9.3.6. Vorthherapie

Die erfolgte Vorthherapie war in komplexer Weise für den Therapieerfolg von prognostischer Bedeutung.

Mehrfach voroperierte Patienten sprachen häufiger auf die Therapie an (75%) als nur einmal operierte (58%) (Tab. 43). Mehrfach in therapeutischer Absicht Vorbestrahlte waren in 68,8% der Fälle primär progredient, in 31,3% stationär und erreichten nie eine Remission (Tab. 44). Einmal Vorbestrahlte waren in 33,3% der Fälle primär progredient, in 33,3% stationär und erreichten in 33,3% eine Remission.

Unter den noch nicht bestrahlten Patienten waren 25% primär progredient, 47,5% erreichten ein NC und 27,5% eine Remission. Diese Ungleichverteilung war signifikant ($p=0,05$).

Deutlich schlechter war die Prognose der Patientinnen, die ein- oder mehrmals systemisch chemotherapeutisch vorthapiert worden waren im Vergleich zu der noch nicht vorbehandelten Gruppe (Tab. 45). Im ersten Falle betrug die Remissionsquote 15%. Auch diese Ungleichverteilung war signifikant ($p=0,05$).

Der Erfolg der zytostatischen Vorthherapie war prognostisch noch bedeutungsvoller (Tab. 47). Dauerte der Response der erfolgreichsten Therapie über 12 Monate an, so sprachen die Patienten in 80% auf die MPA-Therapie an und waren in 20% progredient. Dauerte der Response bis zu 12 Monaten an so sprachen die Patienten in 55,9% an und waren in 44,1% progredient, während die Patienten mit erfolgloser Prätherapie in 41,7% ansprachen und in 58,3% progredient waren. Das Ergebnis war noch signifikant ($p=0,01$).

Keine prognostische Bedeutung hatte in unserer Studie eine eventuelle frühere Hormontherapie (Tab. 46). 61,9% der nicht hormonell Vorbehandelten sprachen an, 65,7% der einmal und 60% der mehrmals Vorbehandelten. Auch die Dauer des Erfolges war nicht von prognostischer Bedeutung (Tab. 48). 50% der erfolglos Vorbehandelten sprachen an, 50% der Patienten, die mit gutem Erfolg (über 12 Monate) hormonell prätherapiert worden waren, sprachen ebenfalls an.

Tab. 43: Therapieeffekt in Abhängigkeit von der Zahl erfolgter kurativer Operationen (1 Op vs. > 1 Op)

Therapieeffekt	Zahl der Operationen	
	1	> 1
CR	2 Pat. (4,0%)	3 Pat. (15,0%)
PR	8 Pat. (16,0%)	3 Pat. (15,0%)
NC	19 Pat. (38,0%)	9 Pat. (45,0%)
PD	21 Pat. (42,0%)	5 Pat. (25,0%)
total	50 Pat. (100,0%)	20 Pat. (100,0%)

Keine signifikante Ungleichverteilung ermittelbar.

Tab 44: Therapieeffekt in Abhängigkeit von der Zahl erfolgter intentional kurativer Bestrahlungen (ohne adjuvanter Radiatio) (0 vs. 1 vs. > 1 Radiatio)

Therapieeffekt	Zahl der Bestrahlungen		
	0	1	> 1
CR	4 Pat. (10,0%)	1 Pat. (6,7%)	0 Pat. (0,0%)
PR	7 Pat. (17,5%)	4 Pat. (26,7%)	0 Pat. (0,0%)
NC	19 Pat. (47,5%)	5 Pat. (33,3%)	5 Pat. (31,3%)
PD	10 Pat. (25,0%)	5 Pat. (33,3%)	11 Pat. (68,8%)
total	40 Pat. (100,0%)	15 Pat. (100,0%)	16 Pat. (100,0%)

p-Wert: 0,05 (Pearson χ^2 : 12,4 - Freiheitsgrade)

Tab. 45: Therapieeffekt in Abhängigkeit von der Zahl erfolgter Chemotherapien (ohne adjuvante Therapie)
(0 vs. 1 vs. >1 Chemotherapie)

Therapieeffekt	Zahl der Chemotherapien		
	0	1	>1
CR	4 Pat. (20,0%)	0 Pat. (0,0%)	1 Pat. (2,9%)
PR	5 Pat. (25,0%)	2 Pat. (12,5%)	4 Pat. (11,5%)
NC	8 Pat. (40,0%)	6 Pat. (37,5%)	15 Pat. (42,9%)
PD	3 Pat. (15,0%)	8 Pat. (50,0%)	15 Pat. (42,9%)
total	20 Pat. (100,0%)	16 Pat. (100,0%)	35 Pat. (100,0%)

p-Wert: 0,05 (Pearson χ^2 : 12,1 – 6 Freiheitsgrade)

Tab. 46: Therapieeffekt in Abhängigkeit von der Zahl erfolgter Hormontherapien (ohne adjuvante Therapien)
(0 vs. 1 vs. >1 Hormontherapien)

Therapieeffekt	Zahl der Hormontherapien		
	0	1	>1
CR	3 Pat. (14,3%)	1 Pat. (2,9%)	1 Pat. (6,7%)
PR	2 Pat. (9,5%)	6 Pat. (17,1%)	3 Pat. (20,0%)
NC	8 Pat. (38,1%)	16 Pat. (45,7%)	5 Pat. (33,3%)
PD	8 Pat. (38,1%)	12 Pat. (34,3%)	6 Pat. (40,0%)
total	21 Pat. (100,0%)	35 pat. (100,0%)	15 Pat. (100,0%)

Keine signifikant Ungleichverteilung ermittelbar.

Tab. 47: Therapieeffekt in Abhängigkeit von der Responsedauer der effektivsten, erfolgten Chemotherapie
(0 vs. <12 vs. ≥12 Monate)

Therapieeffekt	Responsedauer (Monate)		
	0	<12	≥12
CR	0 Pat. (0,0%)	0 Pat. (0,0%)	1 Pat. (20,0%)
PR	3 Pat. (25,0%)	2 Pat. (5,9%)	1 Pat. (20,0%)
NC	2 Pat. (16,7%)	17 Pat. (50,0%)	2 Pat. (40,0%)
PD	7 pat. (58,3%)	15 Pat. (44,1%)	1 Pat. (20,0%)
total	12 Pat. (100,0%)	34 Pat. (100,0%)	5 Pat. (100,0%)

p-Wert: 0,01 (Pearson χ^2 : 15,8 - 6 Freiheitsgrade)

Tab. 48: Therapieeffekt in Abhängigkeit von der Responsedauer der effektivsten, erfolgten Hormontherapie
(0 vs. <12 vs. ≥12 Monate)

Therapieeffekt	Responsedauer (Monate)		
	0	<12	≥12
CR	0 Pat. (0,0%)	1 Pat. (4,5%)	1 Pat. (8,3%)
PR	2 Pat. (12,5%)	5 Pat. (22,7%)	2 Pat. (16,7%)
NC	6 Pat. (37,5%)	12 Pat. (54,5%)	3 Pat. (25,0%)
PD	8 Pat. (50,0%)	4 Pat. (18,2%)	6 Pat. (50,0%)
total	16 Pat. (100,0%)	22 Pat. (100,0%)	12 Pat. (100,0%)

Keine signifikante Ungleichverteilung ermittelbar.

5.2.9.3.7. Therapieerfolg

Der Therapieerfolg der MPA-Therapie war für die Überlebenszeit nach Diagnose der ersten Metastasierung von signifikanter Bedeutung (Abb. 13). Die Patientinnen, die eine Remission erreicht hatten, überlebten median 3,1 Jahre, range 0,6⁺-5,6, die Patientinnen mit stationärem Tumorgeschehen überlebten median 2,6 Jahre, range 1-9, und die primär Progredienten überlebten median 2,1 Jahre, range 0,6-7,1. Der p-Wert der Kurvendifferenz betrug 0,0046 (Mantel-Cox).

5.2.9.3.8. Sonstige

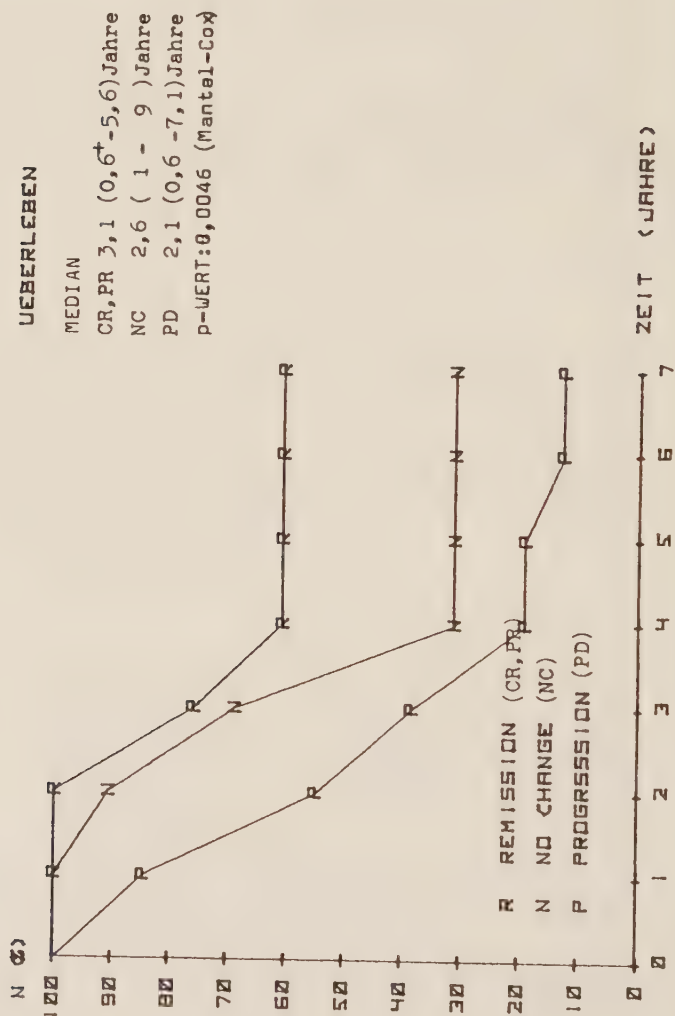
Die TNM-Klassifizierung bei der Diagnosestellung wies keine nichtzufällige Korrelation zum Therapieerfolg und der Responseudauer auf. Auch die Überlebenszeit war nicht vom TNM-Status abhängig. Das Alter der Patienten blieb ohne Einfluß auf den Therapieerfolg (Durchschnittsalter der Responder 55,88 Jahre, der Nonresponder 54,4 Jahre).

Die Patienten, bei denen die Indikation aufgrund eines Rezidivs von zytostatischer Therapie gestellt worden war, profitierten tendenziell mehr von der MPA-Therapie als die konservativ ausbehandelten Patienten.

Der Applikationsmodus in Abhängigkeit zum Therapieeffekt wurde für unser gesamtes Patientengut bereits untersucht (5.2.5.3.). Die MPA-Dosierungsproblematik in möglicher Abhängigkeit zum Therapieeffekt wurde diskutiert (4.3.)

Auf die prognostische Bedeutung der Laborparameter wurde bereits an anderer Stelle eingegangen (5.2.7.). Insbesondere die Ausgangswerte der BSG, des Hb, der alk. Phosphatase, des Bilirubins, hatten eine signifikante prognostische Bedeutung für den Therapieerfolg (Tab. 32). Die LDH-Werte vor Therapie und die Veränderung von LDH und CEA unter Therapie (bei primärer Progredienz deutlich ansteigend, bei Response gleichbleibend (LDH) bzw. abfallend (CEA)) hatten eine tendenzielle prognostische Bedeutung.

Abb. 13: Überlebenszeit nach Metastasierung (Jahre) in Abhängigkeit vom Therapieeffekt



5.2.9.4. Hormonparameter

5.2.9.4.1. Prolaktin

Für die Untersuchung des Prolaktins wurden die Patienten aus-
klammert, die mit Medikamenten behandelt worden waren, von denen
eine die Prolaktinsekretion stimulierende Wirkung bekannt ist. Diese
Medikamente sind Chlorpromazin, Butyrophenon (Haloperidol), Meto-
clopramid, Alizaprid, Benzquinamid, Domperidon, α -Methyldopa,
Reserpin, Cimetidin und Sulpirid.

Der Medianwert der Prolaktinspiegel vor Therapie lag bei 8,0 ng/ml,
range 36 (5-41). Unter der Therapie stieg er auf 12,0 ng/ml, range
44 (5-49) an und blieb auch beim Relaps auf 12,0 ng/ml, range 39
(5-44) (Tab. 49).

Untersuchte man den Prolaktinspiegel in Abhängigkeit vom Response,
fanden sich bei der Respondergruppe Medianwerte von 8,5 ng/ml,
range 18 (5-23) vor und 12,0 ng/ml, range 35 (5-40) unter
Therapie, bei der Nonrespondergruppe 6,5 ng/ml, range 36 (5-41)
vor und 13,5 ng/ml, range 56 (5-61) unter der Therapie (Tab. 49).

Tab. 49: Veränderung des Prolaktinspiegels während der Therapie
(Werte vor, unter Therapie, bei Relaps (ng/ml)). Für alle
Patienten und in Abhängigkeit vom Therapieeffekt
(Responder vs. Nonresponder)

		vor Therapie	unter Therapie	bei Relaps
n total		51	52	16
Median		8,0	12,0	12,0
range		36 (5-41)	44 (5-49)	39 (5-44)
Responder	Median	8,5	12,0	12,0
(CR,PR,NC)	range	18 (5-23)	35 (5-40)	39 (5-44)
Nonresp.	Median	6,5	13,5	
(PD)	range	36 (5-41)	56 (5-61)	

Es war somit ein Ansteigen des Prolaktinspiegels unter der Therapie festzustellen, das für Responder (um 41,1%) nicht so ausgeprägt wie für Nonresponder (um 107,7%) war, sich jedoch in vergleichbaren Dimensionen abspielte.

Bei Therapierespondern blieb der Prolaktinspiegel median in etwa auf dem gleichen Niveau bis zum Relaps, wobei sich zwischen Patienten mit Remissionen und mit NC Erfolgen kein auffälliger Unterschied ergab. (Abb. 14).

In der Punktwolke, in der die Prolaktinspiegel in Abhängigkeit vom Therapieeffekt dargestellt wurden, zeigte sich eine offenbar zufällige Verteilung ohne ersichtliche Korrelation (Abb. 15).

Tab. 50: Höhe des Cortisolspiegels in Abhängigkeit vom Therapieeffekt (in ng/ml)

Zahl der Patienten mit Cortisol ≤ 5 ng/ml vs.

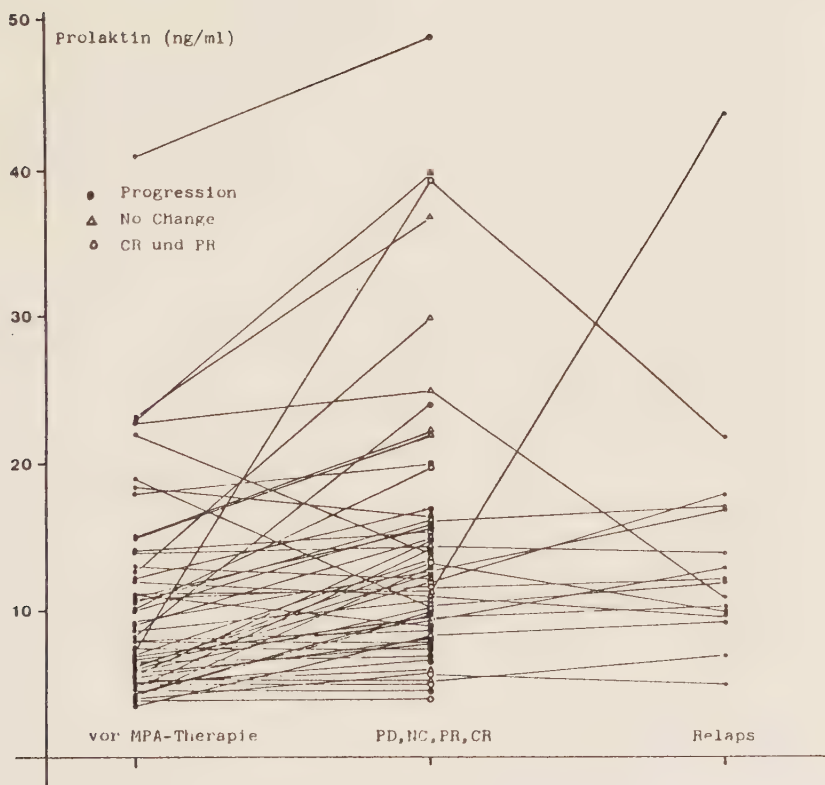
Zahl der Patienten mit Cortisol > 5 ng/ml

Spiegel (ng/ml)	CR + PR + NC			PD + Relaps		
	n	% abs.	% rel.	n	% abs.	% rel.
Cortisol ≤ 5	25	34,8	64,1	14	19,4	42,4
Cortisol > 5	14	19,5	35,9	19	26,3	57,6
total	39	45,7	100,0	33	54,3	100,0

Pearson χ^2 : 4,265

p-Wert : 0,1

Abb. 14: Verlauf der individuellen Prolaktinspiegel
vor Therapie - PD, NC, PR, CR - bei Relaps



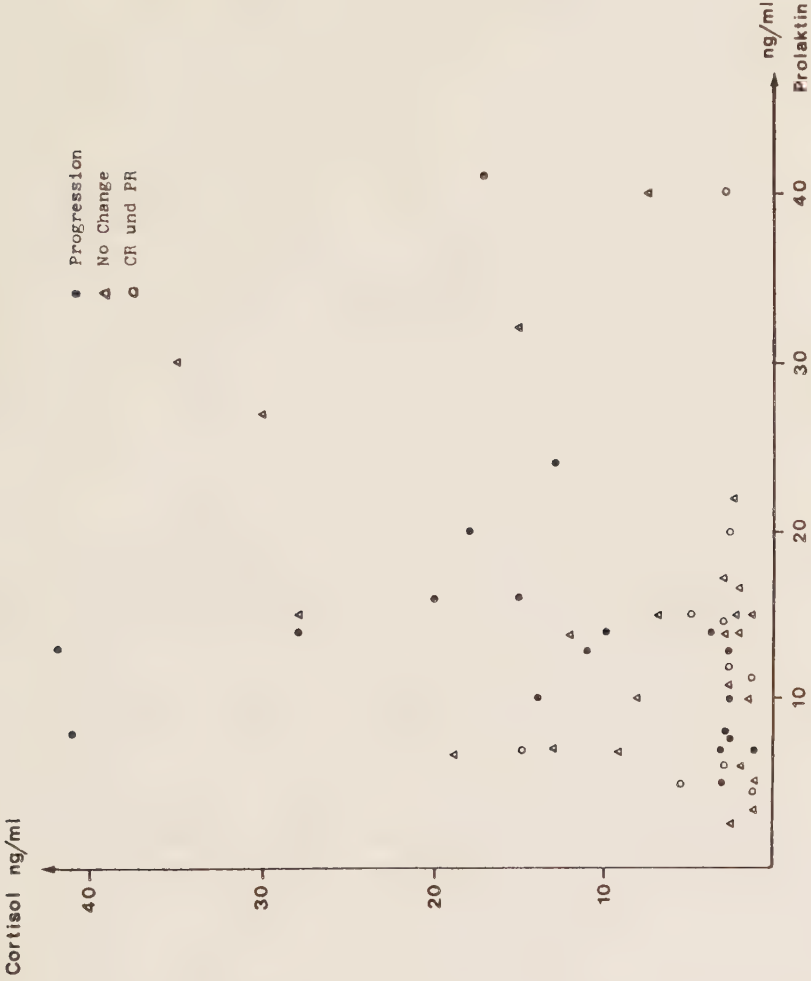
5.2.9.4.2. Cortisol

Die Cortisolwerte der Mammakarzinompatientinnen betrugen vor der Therapie im Mittel 19,9 ng/ml, median 19,3, range 45,8 (3,2-49). Unter der Therapie sanken diese Werte auf im Mittel 8,7 ng/ml, median 4,0, range 39,8 (2,0-41,8) ab und stiegen beim Relaps wieder auf im Mittel 9,0 ng/ml, median 4,6, range 39,0 (1-40) an (Tab. 31). Das leichte Ansteigen zum Relaps könnte einer verminderten Cortisolsuppression entsprechen (Abb. 2).

Die Punktwolke für Cortisol- und Prolaktinspiegel in Abhängigkeit vom Therapieresponse zeigt, daß Remissionen tendenziell bei niedrigeren Cortisolspiegeln erfolgten, Progressionen bei höheren Cortisolkonzentrationen und NC Erfolge offenbar tendenziell zwischen beiden Gruppen liegen (Abb. 15).

Um dies zu verifizieren, wurde ein statistischer Schnitt bei einem Cortisolspiegel von 5 ng/ml vorgenommen (Tab. 50). Bei Cortisolkonzentrationen von 5 ng/ml und darunter unter Therapie, wurden in 64,1% der Fälle ein Response erreicht und in 35,9% der Fälle eine Progression oder ein Relaps diagnostiziert. Bei Cortisolwerten über 5 ng/ml wurden in 42,4% der Fälle ein Response erreicht und in 57,6% der Fälle eine Progression oder ein Relaps diagnostiziert. Die Responsegruppe hatte zu 64,1% einen Cortisolspiegel kleiner oder gleich 5 ng/ml und zu 35,9% einen Cortisolwert größer 5 ng/ml. Bei der Gruppe der Patienten mit Progression oder Relaps war der Cortisolspiegel zu 42,4% kleiner oder gleich 5 ng/ml und zu 57,6% darüber. Die Signifikanzgrenze wurde nicht erreicht ($p=0,1$).

Abb. 15: Die individuellen Cortisolspiegel gegen die individuellen Prolaktinspiegel in Abhängigkeit vom Therapieeffekt (PD vs. NC vs. CR, PR)



5.2.10. Nierenzellkarzinom

Wegen der geringen Fallzahl von 9 Patienten mit metastasierendem Nierenzellkarzinom seien die Therapieergebnisse nicht statistisch ausgewertet, sondern lediglich kasuistisch vorgestellt.

Im Klinikum Großhadern/Medizinische Klinik III wurden 9 Patienten, darunter 6 Frauen und 3 Männer im Altersmittel von 54,3 Jahren, median 55, range 31 (38-69), wegen metastasierenden Nierenzellkarzinoms mit MPA behandelt. TNM bei Diagnosestellung war $T_4N_0M_1$, $T_3N_1M_1$, $T_3N_0M_1$, $T_3N_2M_0$, $T_2N_0M_0$ und in 4 Fällen unbekannt. Das RFI betrug im Mittel 17,2 Monate, median 8, range 93 (0-93). 2 der Frauen waren prä-, 4 postmenopausal. Östrogen- und Progesteronrezeptorenstatus waren nur bei 1 Patienten bekannt und negativ. Alle Patienten waren voroperiert, 4 vorbestrahlt, 7 chemotherapeutisch vorbehandelt (mit median 4 Monate Response) und 7 hormonell vorbehandelt (mit median 0 Monate Response). 6 Patienten hatten 3 oder mehr Metastasierungslokalisationen. Hauptmetastasierungsort war in 5 Fällen das Skelett, in 2 Fällen die Lunge und in jeweils 1 Fall Weichteile und ZNS. Allen Patienten wurden 1500 mg MPA/die p.o. appliziert, in 4 Fällen zusätzlich in Kombination mit fraktioniert gegebenen Adriblastin.

7 Patienten waren bezüglich des Therapieerfolges auswertbar, 2 Patienten starben in den ersten 6 Wochen. 2 partielle Remissionen wurden erreicht, 2 NC Erfolge (insgesamt 4 Responder), und 3 Patienten waren primär progredient. Der Response dauerte 26, 27⁺, 44 und 52 Wochen. Das Schmerzerleben blieb bei 3 Patienten konstant, ebenso der Leistungsindex, während beide Parameter bei den anderen nicht beurteilbar waren. Bei 4 Patienten traten tolerable Nebenwirkungen auf.

Die Überlebenszeit der Patienten war im Mittel 18,3 Monate nach Diagnose der Metastasierung, median 19 Monate, range 27 (6⁺-33).

5.3. Diskussion

5.3.1. Grundsätzliche Überlegungen

In der vorliegenden Studie wurden 98 Patienten mit metastasiertem Malignom – in 88 Fällen Mammakarzinom – mit Medroxyprogesteronacetat (MPA) in hoher Dosierung behandelt. Im klinischen Teil der Untersuchung interessierten besonders die Effektivität der Therapie (Response, Responsedauer, Überlebenszeit), Quantität und Qualität der Nebenwirkungen und Laborparameterveränderungen sowie deren mögliche prognostische Relevanz (vor allem Cortisol und Prolaktin). Als homogene Gruppe wurden die Mammakarzinompatienten in einer spezifischen Analyse zusammengefaßt, um die Abhängigkeit des Therapieeffekts von verschiedenen prognostischen Faktoren, Metastasierungslokalisation, Anzahl der Metastasenloci, Menopausenstatus, Hormonrezeptoren und Vortherapie zu untersuchen. Zur kritischen Beurteilung der Therapieergebnisse seien einige grundsätzliche Überlegungen vorangestellt.

Die Zahl der Studienpatienten war mit 98, gemessen an vergleichbaren Untersuchungen, zwar relativ hoch (erreicht durch den multizentrischen Charakter), dennoch konnten einige Ergebnisse bei Subgruppierungsvergleichen nur kasuistisch dargestellt werden, da die zu kleine Fallzahl keine statistisch gesicherten Schlüsse zuließ. Es handelte sich bei den Patienten um ein selektioniertes Kollektiv, das z.B. im Fall des Mammakarzinoms nicht repräsentativ für die Gesamtheit der Mammakarzinompatientinnen ist. Lediglich 25% der Patienten waren nicht chemotherapeutisch vorbehandelt worden, über die Hälfte der Patienten hatten bereits mehr als eine zytostatische Chemotherapie erhalten. Die Patienten kamen somit oft zu einem relativ späten Zeitpunkt ihres Krankheitsverlaufes in die Studie, was mit einer schlechteren Prognose für einen möglichen Response, die Responsedauer und die Überlebenszeit verbunden ist. Andererseits gelangen Patienten mit einem rapid progredienten Tumorgeschehen oft nicht mehr in eine Phase der hormonellen Therapie, sondern sterben frühzeitig an Komplikationen von besonders Lungen- oder Lebermetastasen. Unter diesem Aspekt finden sich unter den MPA-Patienten a priori Patienten mit

besserer Prognose, da sie nicht zu der Gruppe der schnell bzw. früh Sterbenden zuzuordnen sind. Natürlich gibt es auch Patienten, bei denen MPA als ultima ratio-Therapie angewandt wird, da sich bereits eine Refraktärität gegenüber chemotherapeutischen Maßnahmen eingestellt hat. Diese Patienten verstarben häufig in den ersten Behandlungswochen und tauchten in der Auswertung des Therapieerfolgs nicht mehr auf, da sie per definitionem der early death-Gruppe zugeordnet wurden (Tod in den ersten 6 Wochen). Das MPA hatte hier keine "Chance" mehr, durch adäquate Therapiedauer zytostatisch wirksam zu werden.

Patienten mit metastasiertem Krankheitsgeschehen können nach dem Stand der Wissenschaft keine Heilung mehr erwarten, sondern es kann nach Diagnose der Fernmetastasierung und Beginn der systemisch zytostatischen Therapie nur noch eine Überlebensverlängerung angestrebt werden.

Von großer Bedeutung ist das Alter der Patienten. Die Ansprechrate auf die erste oder die zweite hormonelle Maßnahme ist Erfahrungsgemäß in höherem Alter besser, was sicher damit verknüpft ist, daß in höherem Alter relativ weniger Lebermetastasen auftreten, die generell schlecht auf MPA und andere hormonelle Therapien ansprechen.

Dazu kommt u.a., daß das rezidivfreie Intervall im höheren Alter empirisch größer ist, was große prognostische Bedeutung besitzt. Die Überlebenszeit ist im Alter niedriger, da sich die natürliche Lebenserwartung limitierend auswirkt.

Sehr unterschiedlich war das Patientenkollektiv der beteiligten Kliniken. Während an der Medizinischen Klinik III Großhadern vorwiegend stationäre Patienten und weniger ambulante Patienten in die Studie kamen, waren es an einigen anderen Kliniken (z.B. Klinikum Rechts der Isar) ausschließlich ambulante Patienten. Ein Klinikvergleich bezüglich des Therapieeffekts war nicht sinnvoll, da natürlich ambulante Patienten oft ein protrahiertes Krankheitsgeschehen mit geringerer Beeinträchtigung und besserer Prognose aufwiesen.

Bei der Medikation wurde keine Randomisierung durchgeführt, so daß auch hier Responseunterschiede nicht zu objektivieren waren. Dazu kam, daß einige Kliniken eine deutliche Präferenz für eines der beiden Präparate hatten, wobei dann das angesprochene Problem des prognostisch heterogenen Patientenkollektivs wieder relevant wurde.

Auch die Applikationsformen wurden von den behandelnden Ärzten nach eigener Einschätzung gewählt, so daß auch hier aufgrund fehlender Randomisierung und teilweise zu geringer Fallzahlen Ergebnisse nur unter Vorbehalt berechnet werden konnten.

Die Gruppe der MPA-Monotherapierten und die der mit weiteren Zytostatika Cotherapierten wurden für Fragen der Pharmakokinetik, Laborparameter, Nebenwirkungen und Prognosefaktoren statistisch zusammengefaßt, was aus Gründen der Homogenität bezüglich des Therapieeffekts gerechtfertigt erschien (5.3.2.).

Die Erfassung und Quantifizierung der Nebenwirkungen wurde durch Bewertungsrichtlinien objektiviert, obwohl auch hier der subjektive Faktor der behandelnden Ärzte zu berücksichtigen ist. Das gleiche galt für die Beurteilung des Therapieeffekts. In beiden Fällen versuchten wir, durch Anamnesen bzw. die eigene Auswertung von Röntgen- und Computertomogrammaufnahmen den Protokollrichtlinien möglichst objektiv gerecht zu werden.

5.3.2. Therapieresultat

78 Studienpatienten konnten bezüglich des Therapieresultats ausgewertet werden (Tab. 19). Ein relativ hoher Anteil von 14,3% (14 Patienten) verstarb innerhalb der ersten 6 Therapiewochen und gehörte somit definitionsgemäß der early death-Gruppe an. Es handelte sich hier meist um zytostatisch austherapierte, rapid progrediente Patienten, bei denen als ultima ratio-Maßnahme eine MPA-Therapie begonnen worden war.

Eine komplette Remission (CR) erreichten 5 Patienten (6,4%), eine partielle Remission (PR) 13 Patienten (16,7%). Der Remissionsanteil betrug somit 23,1% (Tab. 20). Berücksichtigt man nur die Mammakarzinompatienten, war dieser Anteil 22,5%. In der Literatur wurde der Remissionsbereich bei hochdosierter MPA-Therapie (zwischen 500 und 2000 mg/die) höher angegeben. Verschiedene Autoren berichteten Remissionsquoten von 28% (32,66), 30-40% (18,50,62,67) und 40-60% (1,79,80,81,87). Bei niedriger Dosierung des MPA (unter 500 mg/die) schwankten die Veröffentlichungen bezüglich des Therapieerfolgs zwischen 5% (55) und 40% (35), die meisten Autoren sprachen von Remissionsquoten zwischen 16 und 25% (23,24,40,47,68,97). Die Dosierungsproblematik wurde in der Diskussion der experimentellen Ergebnisse behandelt (4.3.).

31 Patienten (39,7%) erreichten einen no change-Erfolg (NC) (40,8% der Mammakarzinompatienten). Dieser hohe Anteil relativierte das schlechte Remissionsergebnis: Der Response (CR,PR,NC) betrug 62,8% (bei Mammakarzinompatienten 63,3%). Allerdings könnte es sich bei no change-Verhalten auch um prothrahiert verlaufende primäre Progressionen gehandelt haben, besonders bei Knochenmetastasen ist dieses Tumorverhalten der "Vortäuschung" eines klinischen Erfolges bekannt. Tatsächlich fanden wir auch bei einem hohen Anteil (50,8%) der Knochenmetastasen einen no change-Response (Tab. 20).

Dagegen, daß die NC-Patienten im Grunde genommen latent primär progredient waren, sprach die Responsedauer von 26,1 Wochen (Mittel), die zwar signifikant kleiner als die der Remissions-

patienten war, aber doch von den Werten der Literatur (Response-dauer) vergleichbarer Dauer (Tab. 21, Abb. 8). Bei unseren CR-Patienten betrug die Responsedauer 89,6 Wochen, bei den PR-Patienten 41,7 Wochen (Mittel). Die Responsedauer für alle Responder betrug 36,7 Wochen (Median 29 Wochen). In der Literatur fanden sich Angaben zwischen 21 und 39 Wochen (32,50,62,66,67,79,81,87).

Die Responsedauer unserer Patienten war signifikant abhängig von der Qualität des Therapieerfolges. Die lange Responsedauer der 5 CR-Patienten deutete auf eine spezifische, prognostisch sehr günstige Patientengruppe hin, da Werte dieser Größenordnung (89,6 Wochen) bei metastasiertem Karzinom sehr selten erreicht werden.

Die Überlebenszeit nach Erstmetastasierung unserer Patienten betrug 27 Monate (Median) mit einem der Heterogenität der Patientengruppe entsprechenden großen range von 163 Monaten.

Die Einzelorganerfolge unserer Patienten waren sehr unterschiedlich. Weitaus am besten scheinen Knochenmetastasen mit einem Response von 87% anzusprechen (Tab. 20). Allerdings wurde bereits erwähnt, daß unter den NC Fällen aufgrund des langsamen Wachstums bekanntermaßen latent primäre Progression auftreten kann, die das Ergebnis positiver erscheinen ließe. Lungen-, Haut- und Weichteilmastasen hatten eine Responserate zwischen 62 und 73%, während Leber- und "Sonstige" (meist ZNS-) Metastasen nur zu 50% auf die Therapie ansprachen. Diese Ergebnisse stützten in etwa die Studien anderer Autoren (19,26,66,87), wobei allerdings die Ansprechrate der Knochenmetastasen unserer Patienten erstaunlich hoch war und auch nie so hoch angegeben worden war.

Die schlechtere Prognose viszeraler Metastasen wurde (mit Ausnahme der Lungenmetastasen) in unserer Studie bestätigt.

57 Patienten wurden bezüglich des subjektiven Therapieerfolgs ausgewertet. Der körperliche Allgemeinzustand (Einteilung nach Karnofsky-Index) wurde durch die MPA-Therapie nicht verbessert (Tab. 22). 58% der Patienten blieben auf dem prätherapeutischen Niveau, bei 23% verbesserte sich und bei 19% verschlechterte sich der Zustand. Dieses Ergebnis steht mehreren Veröffentlichungen kontro-

vers gegenüber, die generell eine Verbesserung des körperlichen Zustandes berichteten (1,32,66,79,87).

Diese Diskrepanz ist zum Teil durch unser spezifisches Patientengut erklärbar, das in 75% der Fälle bereits systemisch zytostatisch vorbehandelt und durch die eingreifenden Nebenwirkungen in schlechtem Allgemeinzustand war. Ferner wurden über 30% der Patienten in Kombination mit anderen Zytostatika therapiert, mit der Folge der oft sehr belastenden Nebenwirkungen.

45 Patienten (45,9%) waren ambulant betreut worden (Tab. 6). Diese Patienten waren durch die Krankheit in vielen Fällen noch wenig oder überhaupt nicht beeinträchtigt, so daß hier auch keine "Besserung" zu erwarten gewesen wäre.

Das Schmerzerleben besserte sich dagegen statistisch unter Therapie deutlich (Tab. 23). Nur 10% der Patienten gaben eine Zunahme der Schmerzsymptomatik an, bei 43% wurden die Schmerzen gelindert, davon in 25% um 2 UICC-Grade und in 75% um 1 UICC-Grad, und 47% konstatierten einen sistierenden Zustand. Diese Erfolge spiegeln in etwa die Angaben anderer Autoren wider (1,32,62,66,79,87). Allerdings wurde das Schmerzerleben fast immer nur qualitativ erfaßt, nicht graduiert wiedergegeben.

Der unterschiedliche Metastasenresponse, der oben angesprochen worden war, manifestierte sich auch in der Gesamtbetrachtung des Therapieeffekts in Abhängigkeit von den Metastasenlokalisationen (Tab. 24). Patienten mit Lebermetastasen hatten nur zu 7% eine Remission und insgesamt zu 40% einen Response. Ähnlich schlechte Ergebnisse hatten die Patienten mit "Sonstigen" (meist ZNS-) Metastasen, die zu 7% eine Remission und zu 50% einen Response hatten. Nur wenig mehr profitierten Patienten mit Lungen- (52% Response) und Pleurametastasen (55% Response). Deutlich am meisten profitierten Patienten mit dem Vorkommen von Weichteil- (60%), Knochen- (66%) und Hautmetastasen (70% Response).

Auch die Responsedauer bestätigte die prognostische Relevanz des Metastasierungsgewebes (Tab. 25). Patienten mit Leber- oder "Sonstigen" (meist ZNS-) Metastasen hatten eine Responsedauer von median 17,5 bzw. 16 Wochen. Patienten mit Lungenmetastasen hatten

eine Responsedauer von median 29 Wochen und lagen damit im Bereich der Patienten mit Knochen- (29), Weichteil- (26,6), Haut- (26) und Pleurametastasen (27 Wochen).

Besonders resistent gegenüber MPA schienen generell viszerale Metastasen zu sein, wobei bei einem Response die Lungenmetastasen dann deutlich länger ansprachen als Leber- und ZNS-Metastasen. Berücksichtigt man, daß viele Patienten mit viszeralen Metastasen mit einer Kombinationstherapie behandelt worden waren (meist mit aggressiver chemotherapeutischer Kombination), wird die deutlich schlechtere Prognose dieser Patienten (die ja auf die potente Therapie eigentlich gut ansprechen müßten) für MPA noch bestätigt.

Auch bei der Überlebenszeit nach Erstmetastasierung hatten die Patienten mit Lebermetastasen die schlechtesten Werte (median 18 Monate), während Patienten mit Knochen- (27 Monate) und Pleurametastasen (33,5 Monate) am längsten überlebten (Tab. 25). Hierbei gilt wieder die Selektionierung unserer Patienten zu berücksichtigen. Patienten mit rapid progredientem Krankheitsverlauf wurden nicht ausgewertet. Dies erklärt auch die relativ lange Überlebensdauer unserer Patienten.

Patienten mit den Hauptmetastasen in viszeralen Geweben hatten einen schlechteren Response (wieder abgesehen von Lungenmetastasen, die 60% Response aufwiesen) als Patienten mit der Hauptmetastasierungslokalisation in Knochen (64%), Weichteilen (67%) oder Haut (67%) (Tab. 26). Dies unterstrich die geringere Effizienz von MPA auf viszerale Gewebe, obwohl hier wegen der kleinen Fallzahlen nur vorsichtige Aussagen zulässig waren.

Die 39 mit 1500 mg/die p.o. (Applikationsmodus A) behandelten Patienten erreichten zu 61,5% einen Response. Dies entsprach ungefähr dem Response der mit 1500 mg/die p.o. + einem weiteren Zytostatikum (Applikationsmodus D) Therapierten (65,4%) (Tab. 27). Dies überraschte nicht, da die zweitgenannte, aggressive und potente Medikation, wie schon erwähnt, eher bei Patienten mit vizeraler Metastasierung gewählt worden war, die a priori eine schlechtere Prognose hatten.

Diesen Patienten möchte man unter Inkaufnahme von Nebenwirkungen durch chemotherapeutische Comedikation eine möglichst hohe Responsedauer einräumen. Unser Ergebnis zeigte, daß der Nachteil der schlechteren Prognose in etwa durch den Vorteil der aggressiven Kombination kompensiert wurde.

Nicht nur die Responserate, sondern auch der Anteil objektiver Remissionen war bei den Patienten, die mit dem Modus A behandelt worden waren, verglichen mit den Patienten, die eine Kombinationstherapie erhalten hatten, ungefähr gleich hoch. Wir hatten somit bezüglich des Therapieeffekts eine relativ homogene Patientengruppe, weshalb wir bei Fragen der Pharmakokinetik, Laborparameter, MPA-spezifischer Nebenwirkungen und prognostischer Faktoren die Patienten mit MPA-Monotherapie und Kombinationstherapie statistisch zusammenfassen konnten, ohne damit die Ergebnisse, die sich ja implizit auf MPA-Monotherapie bezogen, falsch zu interpretieren.

Interessant war die deutlich bessere Responserate (81,3%) von Kombinationen mit Polychemotherapien, z.B. CMF, VAC, im Vergleich zur Kombination mit Adriblastin fraktioniert (50% Response) und zur Kombination mit weiteren hormonellen Maßnahmen, Orimeten, (25% Response) (Tab. 28).

Der Unterschied zwischen Polychemotherapie- und Adriblastin-Cootherapie läßt sich dadurch erklären, daß Adriblastin fraktioniert als "späte" Therapie oft in einem Krankheitsstadium angewendet wird, in dem ein Response statistisch weniger wahrscheinlich ist.

Obwohl die Signifikanzgrenze knapp verfehlt wurde, kann man sich offensichtlich von der Kombination mit Chemotherapeutika mehr versprechen, als von einer Kombination mit weiteren hormonellen Therapien. Der Grund hierin ist vermutlich in den sich addierenden zytostatischen Angriffspunkten von MPA und Chemotherapeutika zu sehen, demgegenüber sich die Wirkmechanismen von MPA und anderen hormonellen Maßnahmen teilweise überlappen, so daß nur eine begrenzte Effektivitätszunahme zu erwarten ist.

Bemerkenswert ist, daß 2 Patienten mit chemotherapeutischer Cootherapie eine Responsedauer über 52 Wochen erreichten (Tab. 29), allerdings hatten beide keine Leber- oder ZNS-Metastasierung.

70 Patienten waren mit Farlutal (Fa. Farmitalia) und 28 mit Clinovir (Fa. Upjohn) therapiert worden. Die Medikamente sind in der chemischen Wirksubstanz identisch, allerdings ist die galenische Zubereitung unterschiedlich. Daher werden auch unterschiedliche pharmakokinetische Eigenschaften der beiden Medikamente diskutiert. Die fehlende Randomisierung unserer Patienten erlaubte keine sichere Aussage über pharmakologische oder klinische Unterschiede und Erfolge. Die Responserate und Responsedauer der Clinovirpatienten war zwar etwas höher, als die der Farlutalpatienten, dies beruhte jedoch darauf, daß mit Clinovir im Vergleich zu Farlutal relativ mehr ambulante Patienten mit einer in den meisten Fällen besseren Prognose behandelt worden waren (Abb. 9).

5.3.3. Nebenwirkungen

Bei 89% der für Nebenwirkungen auswertbaren Studienpatienten traten unter der Therapie Nebenwirkungen auf, die in 81% der Fälle tolerabel waren (Tab. 30). In 19% der Fälle waren sie intolerabel, führten zum sofortigen Tod (3 Patienten) oder zwangen zum sofortigen Therapieabbruch (8 Patienten).

Die 3 Patienten (4,3% aller Patienten) erlitten eine letale Lungenembolie. Bei 2 weiteren Patienten trat ebenfalls eine Lungenembolie auf, 2 entwickelten eine akute bedrohliche Hypercalciämie, und bei 4 Patienten mußte die Therapie wegen intolerablen cushingoiden Syndroms (UICC 3) und massiver Gewichtszunahme abgebrochen werden.

Insgesamt trat mit 54% ein cushingoides Syndrom am häufigsten auf, gefolgt von Schwitzen in 37%, einem feinschlägigen Tremor in 35%, in 26% der Fälle kam es jeweils zu Krämpfen und ZNS-Nebenwirkungen, in 20% jeweils zu Übelkeit/Erbrechen und Ödemen, in 16% zu opportunistischen Infektionen und 4% entwickelten vaginale Schmierblutungen. Eine Gewichtszunahme entwickelte sich bei 56% der Patienten, und zwar um median 5 kg (range 1-19 kg).

Diese teilweise sehr hohe, besonders aber auch gefährliche Inzidenz ist in anderen Untersuchungen nicht festgestellt worden. Letale pulmonale Embolien oder das Auftreten von Thrombophlebitiden sind als Einzelfälle beschrieben worden (18,82,87). Akute Hypercalciämien wurden ebenfalls nur kasuistisch erfaßt (18). Gewichtszunahme stellt oft den erwünschten Nebeneffekt dar, eine Tumorkachexie zu kompensieren. Allerdings muß man die psychische Belastung vor allem jüngerer Frauen bedenken, die eine starke Gewichtszunahme und den sich entwickelnden cushingoiden Aspekt oft im Sinne eines Attraktivitätsverlustes erlebten. Andere Autoren registrierten die Gewichtszunahme meist nur qualitativ.

Bis auf wenige Ausnahmen (50,67,82) wurde den Nebenwirkungen seitens des ZNS bisher keine adäquate Aufmerksamkeit zuteil. Zu gelegentlichen Parästhesien, Farbsehen und akzidentellem Pruritus kamen bei 5 Patienten ausgeprägte depressive Verstimmungen, die

als eindeutig therapieabhängig beurteilt wurden. In diesem Zusammenhang könnte auch ein Suizidfall bedeutsam sein, den eine Patientin 4 Wochen nach Therapiebeginn beging.

Auch das spontane Auftreten von Hungergefühlen (2 Patienten beschrieben eine extensive Freßlust), von intensiven Versorgungsbedürfnissen für andere Menschen, von euphorischen Verstimmungen und von Schlaflosigkeit sollte erwähnt werden, da es für die Patienten erhebliche Belastung bedeutete.

Die Inzidenz der physischen Nebenwirkungen (Tremor, Ödeme, Übelkeit, Krämpfe) wurde in der Literatur im Bereich von jeweils bis zu 10% angegeben (18,39,50), selten auch etwas darüber (32,110). Die große Diskrepanz zu unseren Ergebnissen ließe sich möglicherweise durch die folgenden zwei Faktoren erklären.

In unserer Studie verwendeten wir große Sorgfalt darauf, die Kriterien für eine valide Erhebung und die Kontrolle von Nebenwirkungen zu definieren und den behandelnden Ärzten zugänglich zu machen, wie auch sowohl durch persönlich durchgeführte Untersuchungen, als auch durch ambulanten Patienten mitgegebene Protokolle zur Selbstbeobachtung, den Grad dieser Erhebung zu objektivieren.

Daneben ist es nicht erstaunlich, daß die im Vergleich zu chemotherapeutischen Therapiemaßnahmen generell als "weich" eingestuften Nebenwirkungen eher unterschätzt als übertönt werden, umso mehr, als es sich, wie zum Beispiel im Fall der erwähnten Gewichtszunahme, um erwünschte Nebenwirkungen handeln könnte.

Die myeloprotektive Wirkung der MPA-Therapie ist ambivalent zu beurteilen. Es kann durchaus ein erwünschter Nebeneffekt sein, die körperliche Leistungsfähigkeit durch Zunahme des Hämoglobins und der zellulären Blutbestandteile zu steigern (vor allem nach vorangegangenen zytostatischen Therapien als Regenerationseffekt). Daneben birgt diese Wirkung möglicherweise eine Erhöhung des gefährlichen Risikos von Thrombenbildung und Thrombembolien.

Die Thrombenentstehung scheint zwar primär auf der erhöhten Gewebeeinlagerung von Wasser und dem damit verbundenen reduzierten

venösen Flow zu beruhen, könnte jedoch eventuell durch einen deutlichen Thrombozytenanstieg begünstigt werden.

Viele Nebenwirkungen waren auf die unphysiologisch hohe Gestagenbelastung zurückzuführen, besonders die corticoidanalogen Nebenwirkungen und die erwähnten schwangerschafts-simulierenden Effekte (Versorgungsgefühl, Hungergefühl). Im Einzelfall waren diese Symptome teilweise sehr belastend, so daß man sie zumindest im Auge behalten mußte, wenngleich sie oft im Vergleich mit dem therapeutischen Nutzen vernachlässigbar erschienen.

In anderen Studien wurden ferner diabetogene Entgleisungen des Glucosehaushalts, Hypertonus, flush-Erscheinungen und Leberfunktionsstörungen berichtet (50,82). Diese Nebenwirkungen wurden in unserer Studie nicht festgestellt. In Einzelfällen traten bei unseren Patienten dagegen Obstipation, Steroidakne und Dyspnoe auf. Dyspnoe könnte auf einer zentralen Wirkung beruhen oder Folge der Gewichtszunahme sein.

5.3.4. Laborparameter

Innerhalb unserer Untersuchung führten wir eine detaillierte Analyse der Laborparameter durch. Das Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ wurde konsequent berücksichtigt, um valide Aussagen treffen zu können. Es war bei dem Umfang der Studie nicht zu vermeiden, daß manche Laborparameter bei den Kontrolluntersuchungen nicht gemessen wurden, oder Patienten die Kontrolltermine nicht wahrnehmen konnten, so daß sich Fallzahlunterschiede ergaben, die die fehlende Signifikanz mancher Parameter entgegen der Evidenz erklären.

Zunächst errechneten wir für alle Patienten die Veränderung der Laborparameter unter Therapie (Tab. 31). Einen signifikanten Anstieg unter Therapie im Vergleich zum Ausgangswert zeigten Hb, Leukozyten, Thrombozyten, LDH und Prolaktin, während Cortisol signifikant abfiel. Der Anstieg von Hb, Leukozyten und Thrombozyten ist auf die myeloproliferative Wirkung des MPA zurückzuführen und stimmt mit den aus der Literatur bekannten Daten überein (76). Es handelt sich hier nicht allein um einen glukokortikoidanalogen Ausschwemmeffekt, sondern um eine persistierende Wirkung. Harnstoff stieg aufgrund des Tumorkatabolismus unter und am Ende der Therapie signifikant an, Harnsäure ebenfalls, jedoch nicht in signifikantem Maß. Der LDH-Anstieg ist primär durch den tumorösen Zellzerfall zu erklären. Eine wachsende Leberschädigung als Grund für den Anstieg schien weniger wahrscheinlich, da die anderen leberspezifischen Enzyme (GOT, GPT, Cholinesterase) ungefähr auf dem Ausgangsniveau blieben. Auch diese Daten finden sich qualitativ in der Literatur (76).

Der Prolaktinanstieg und der Cortisolabfall waren aus der Literatur bekannt (50,70) (Diskussion 5.3.5.).

Der Calciumwert blieb auf dem Niveau vor der Therapie. Die bei 2 Patienten akut aufgetretene Hypercalciämie, die zum Therapieabbruch zwang (5.3.3.) ist auch in anderen Studien beschrieben worden (18). Sie scheint auf einer spezifischen Sensibilität einzelner Patienten zu beruhen und nicht auf einer allgemein biophysiologischen Reaktion, da sie nur isoliert in Einzelfällen auftrat und sich nicht statistisch manifestierte.

Die Blutsenkung (BSG) als Ausdruck des Entzündungsgeschehens blieb auf dem Ausgangsniveau, da sich Response und Progression in der Wirkung ungefähr ausglich. Erst im Vergleich zum Wert nach Therapie (Progression oder Relaps) zeigte sich folgerichtig ein signifikanter Anstieg wegen des progredienten Entzündungsgeschehens. In analoger Weise müßte dies für Glycose zutreffen, das als Äquivalent der Tumormasse angesehen wird. Dies scheint nur mit Einschränkungen zuzutreffen, da sich der Glucosewert zum Zeitpunkt der Progression nur wenig erhöhte.

Kreatinin stieg unter und nach der Therapie leicht an; dies kann am tumorösen Katabolismus und der damit verbundenen Nierenbelastung liegen. Der CEA-Wert, als Verlaufskontrollfaktor hoch eingeschätzter Parameter, blieb unter Therapie ungefähr gleich und zeigte am Therapieende nicht den erwarteten Anstieg.

Auf den Anstieg bei Therapieende von BSG, Harnstoff und Harnsäure gingen wir schon ein. Einen signifikanten Anstieg fanden wir zu diesem Zeitpunkt auch bei der alkalischen Phosphatase (AP), bedingt durch progrediente osteoplastische Knochenmetastasen, Lebermetastasen mit intrahepatischer Cholestase und Nierenzellkarzinom (bekanntermaßen mit Erhöhung der AP einhergehend), und bei der LDH, bedingt durch die progrediente Leberschädigung. Dies zeigt auch der Bilirubinanstieg am Therapieende.

Zur genauen Klärung der klinisch prognostischen Wertigkeit untergliederten wir die Laborparameterbewegungen in die Respondergruppe (CR,PR,NC) und die Nonrespondergruppe (PD) (Tab. 31). Vor Therapie hatten die späteren Nonresponder eine signifikant höhere BSG, einen signifikant niedrigeres Hb, eine signifikant höhere Gamma-GT und eine signifikant höhere AP als die späteren Responder.

Dies deutet darauf hin, daß die BSG (als Ausdruck des Entzündungsgeschehens), das Hb (als Ausdruck des klinischen Zustandes), Gamma-GT und Bilirubin (sicher aufgrund eines prognostisch ungünstigen Leberbefalls) und die AP (Leber- und Knochenmetasta-

sierung repräsentierend) bereits vor Therapie signifikante prognostische Aussagen zulassen, während dies bei anderen Parametern (z.B. CEA) nicht zutrifft. Natürlich gilt dies nur für unser spezifisches Patientenkollektiv.

Unter der Therapie veränderten sich die Laborwerte der Respondergruppe teilweise signifikant anders als die der Nonrespondergruppe. Bei den Respondern nahmen Thrombozyten und Bilirubin deutlich zu, bei den Nonrespondern blieben diese Werte gleich oder fielen sogar leicht ab. Der Unterschied der Veränderungen war jeweils signifikant.

Bei der Harnsäure, beim LDH und bei der sauren Phosphatase fanden wir jeweils umgekehrte Verhältnisse: Ungefähr gleichbleibende Werte der Responder standen ansteigenden Werten der Nonresponder gegenüber. Das CEA nahm bei den Respondern ab und stieg bei den Nonrespondern deutlich an. Auch diese Veränderungsunterschiede waren signifikant.

Wir haben hier eine zweite prognostische Ebene während der Therapie. Ein Harnsäureanstieg (aufgrund des progredienten Tumorgeschehens), ein großer LDH-Anstieg (vor allem bei progredienter Lebermetastasierung) und ein nur geringer Thrombozytenanstieg unter Therapie erwiesen sich als prognostisch signifikant ungünstig. Ein Anstieg der sauren Phosphatase in der Nonrespondergruppe konnte als unspezifische Reaktion erfaßt werden (möglicherweise eine unspezifische Entzündungsreaktion), fand sich jedoch nicht in der Literatur.

Die Vergleichswerte der Responder und der Nonresponder unter der Therapie unterschieden sich signifikant für die BSG, das Hb, einige Leberenzyme (GOT, Gamma-GT, AP), Glucose und CEA (Tab. 32). Die BSG war, wie schon vor Therapie, als Zeichen des gravierenden entzündlichen Geschehens bei den Nonrespondern höher, das Hb als Ausdruck verminderter Leistungsfähigkeit geringer und die Leberwerte waren (die prognostisch ungünstigen Lebermetastasen repräsentierend) höher.

Die Glucose stieg bei den Nonrespondern unter Therapie an, was möglicherweise mit der wachsenden Tumormasse korreliert sein

könnte. Bei den Respondern sank die Glucose leicht ab. Ebenso stieg das CEA bei den Nonrespondern unter Therapie stark an und sank bei den Respondern ab. CEA war also nicht bereits vor Therapie als prognostischer Parameter zu verwenden, wie BSG oder AP, konnte aber als sensibler Marker eines Responses bzw. einer primären Progression gelten.

Um die oben erwähnte Abhängigkeit mancher Parameter von den Metastasierungsgeweben zu dokumentieren, wurden die Laborwerte vor und unter Therapie für die verschiedenen Metastasierungslokalisationen aufgeschlüsselt (Tab. 33a Mittelwerte, Tab. 33 b Mediane).

Bei dem Vorkommen von Lebermetastasen fanden wir deutlich die höchste BSG, das niedrigste Hb und die niedrigsten Thrombozyten als Ausdruck des aggressiv malignen Geschehens und des schlechten Allgemeinzustandes dieser Patienten. Die leberspezifischen Enzyme (GOT, GPT und Gamma-GT) waren deutlich höher als bei anderen Metastasierungslokalisationen, ebenso wie auch die leberassoziierten Enzyme (LDH, Bilirubin, AP). Die Cholinesterase war als Ausdruck verminderter Syntheseleistung bei Lebermetastasen relativ am niedrigsten. Dies korrelierte mit den relativ schlechten Therapieergebnissen und der prognostisch ungünstigen Wertigkeit dieser Parameter (s.o.). Für Cortisol und Prolaktin ergaben sich bei den unterschiedlichen Metastasenlokalisationen keine auffälligen Ungleichverteilungen.

Das CEA war bei Knochen-, Leber- und "Sonstigen" (meist ZNS-) Metastasen bereits vor Therapiebeginn erhöht, es ging unter Therapie bei Knochen-, Haut- und Pleurametastasen zurück (die relativ hohe Ansprechquote ausdrückend), bei Leber- und ZNS-Metastasen stieg es wegen der schlechten Ansprechrate statistisch leicht an.

5.3.5. Hormonparameter

5.3.5.1. Cortisol

Die in der Literatur beschriebene Suppression des Cortisols unter MPA-Therapie (50,70) war auch bei unseren Patienten ausgeprägt (Tab. 31). Der Wert sank von median 19,3 ng/ml vor Therapie auf 4,0 ng/ml unter Therapie ab und stieg gegen Therapieende wieder auf 4,6 ng/ml an.

Die Wertefolge für die Respondergruppe war:

19,6 - 3,6 - 4,6 ng/ml (Median).

Die Wertefolge für die Nonrespondergruppe war:

19,1 - 4,4 - 5,1 ng/ml (Median).

Wir erhielten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen, sowohl die initiale Suppression, als auch die relative finale Enthemmung des Cortisols war beidermaßen vergleichbar ausgeprägt und somit prognostisch für die mögliche Indikation eines Responses oder des Relapses nicht verwertbar. Der Anstieg am Therapieende ist am ehesten auf eine relative Refraktärität der Suppression des ACTH zurückzuführen.

Eine leichte Tendenz, daß bei stärker supprimiertem Cortisolspiegel ein Response eher zu erwarten ist, ließ sich nachweisen (Tab. 50). Der Cortisolgrenzwert wurde bei 5 ng/ml definiert. 64% der Responder hatten Cortisolwerte kleiner gleich 5 ng/ml, nur 42% der Nonresponder und der Relabierten hatten Cortisolwerte kleiner gleich 5 ng/ml. Eine effektive Unterdrückung der ACTH-Achse war somit bei unseren Patienten mitverantwortlich für einen Response. Dies ist als einer der Wirkmechanismen des MPA beschrieben worden (65).

5.3.5.2. Prolaktin

Dem Prolaktinwert des Patientenserums wurde in mehreren Veröffentlichungen in der jüngsten Zeit große Beachtung gewidmet. Man erhoffte sich, aus einem Anstieg des Prolaktins während des Responses frühzeitig einen Relaps erkennen zu können (108). Diese Hoffnung erfüllte sich in unserer Studie nicht.

Die spätere Responsegruppe hatte mit median 8,5 ng/ml etwas höhere Ausgangswerte als die spätere Nonrespondergruppe mit 6,5 ng/ml (Tab. 49). Unter der Therapie kam es bei beiden Gruppen zur bekannten Hyperprolaktinämie. Das Prolaktin stieg, wie in der Literatur beschrieben (50,70,108), um 50 bis 100% auf 12,0 ng/ml bei den Respondern und auf 13,5 ng/ml bei den Nonrespondern. Der Prolaktinspiegel blieb unter Response bis zum Relaps auf gleichem Niveau. Auch zwischen den Patienten, die eine Remission hatten und denen, die ein stationäres Tumorgeschehen (NC) hatten, war keine Differenz festzustellen.

Prolaktin wird als Stresshormon angesehen. Auf ein progredientes Tumorgeschehen hin wäre dann ein Prolaktinanstieg zu erwarten. Dies kann jedoch nicht die auch bei Respondern ausgeprägte Hyperprolaktinämie unter Therapie erklären. Des weiteren wäre, wenn die Tumorprogredienz als Stressreiz genügen würde, zum Zeitpunkt des Relapses ein erneuter Prolaktinanstieg zu erwarten, der bei unseren Patienten nicht eintrat.

Anders als die BSG, die als Ausdruck des Entzündungsgeschehens bereits vor Therapie für die späteren Nonresponder erhöhte Werte zeigte, waren die Prolaktinwerte der Nonresponder vor Therapie sogar niedriger als die der Responder. Die BSG und das Prolaktin sind demnach auch nicht positiv korreliert, Prolaktin ist als prognostischer Parameter gegenüber der BSG offenbar unbedeutend und nicht aussagekräftig.

5.3.6. Prognosekriterien

Große Bedeutung für die Therapie hat bei Tumorkranken die a priori Prognose, die aus dem Vergleich anamnestischer, klinisch apparativer und experimenteller Untersuchungen einerseits mit statistisch gewonnenen Erfahrungswerten andererseits resultiert. Diese prognostische Einschätzung der zu erwartenden Erfolge spezifischer Therapien beruht auf verschiedenen Kriterien und Parametern, die in unterschiedlichem Maße gewertet und gewichtet werden können. Als prognostische Faktoren können all die Kriterien betrachtet werden, die objektivierbar den Therapieeffekt zumindest tendenziell beeinflussen konnten. Man konzentrierte sich in der klinischen Forschung vor allem auf Parameter intrinsischer Tumormalignität (Tumorzellkinetik, Histologie, Differenzierungsgrad, Östrogen- und Progesteronrezeptorengehalt), weiter auf Metastasierungstypen und -lokalisationen, das Rezidivfreie Intervall (RFI) nach der Erstdiagnose und -intervention, auf Laborparameter, Vortherapien, familiäre Disposition, Allgemeinzustand und Patientenalter (17,36,69,106).

In unserer Studie führten wir für Mammakarzinompatienten eine Risikogruppierung ein, zu der, den Empfehlungen des Tumorzentrums folgend (106), das RFI, der Metastasierungstyp, der Hormonrezeptorenstatus und der Allgemeinzustand hierarchisch gegliedert integral zusammengefaßt wurden. Wir untersuchten die Wertigkeit der einzelnen Prognosefaktoren und versuchten, durch weitere Analysen deren Aussagekraft zu verbessern. Dabei ist zu beachten, daß unser Patientenkollektiv nicht repräsentativ für Mammakarzinompatienten stand, sondern spezifisch selektioniert war. Die Ergebnisse gelten darum nur unter Vorbehalt für das Mammakarzinom allgemein (s.o.).

Die low risk-Patienten (LR Patienten) waren durch ein RFI über 2 Jahre, keine viszerale Metastasierung, positiven Hormonrezeptorstatus und Karnofsky-Index über 70% definiert. Sie erreichten durch die Therapie zu 72,1% einen Response, davon zur Hälfte ein NC (37,2%). Die high risk-Patienten (HR Patienten) waren durch ein RFI unter 2 Jahren, viszerale Metastasierung, negativen Hormonrezeptorstatus und Karnofsky-Index unter 70% definiert. Sie erreichten zu 50% einen Response, darunter nur in einem Einzelfall eine PR (Tab. 34).

Die risk-Einteilung ergab somit eine signifikante Ungleichverteilung beim Therapieeffekt, allerdings konnten auch HR Patienten noch deutlich von der Therapie profitieren.

Die risk-Einteilung war nicht nur für die Qualität, sondern auch für die Quantität des Therapieerfolges von Bedeutung. In signifikantem Maße waren Responsedauer und Überlebenszeit der LR Patienten länger als die der HR Patienten (Tab. 34). Eine Responsedauer über 12 Monate hatten 35,5% der LR Patienten, aber kein HR Patient. Die Überlebenszeit nach Erstmetastasierung betrug bei 72,1% der LR Patienten über 2 Jahre, aber nur bei 39,3% der HR Patienten (Tab. 30). Über 3 Jahre überlebten 32,6% der LR Patienten und 17,9% der HR Patienten. Hier wird deutlich, daß auch bei HR Patienten außergewöhnlich lange Überlebenszeiten vorkommen können. Für die Inzidenz von Nebenwirkungen stellte sich der risk-Status als bedeutungslos heraus (Tab. 34).

Dem RFI war in unserer risk-Einteilung die größte Gewichtung zugekommen. Nach unseren Ergebnissen war das RFI tatsächlich von prognostischem Wert. Die HR Patienten (RFI unter 24 Monate) hatten nur zu 6,6% eine Remission, insgesamt zu 56,6% einen Response und in 43,4% eine primäre Progression (Tab. 36). Die LR Patienten (RFI über 24 Monate) hatten zu 34,3% eine Remission, insgesamt zu 68,4% einen Response und in 31,6% eine primäre Progression (Tab. 36). Die Remissionsunterschiede (6% vs. 34%) waren deutlicher, als in der Literatur bisher angegeben (32). Die Signifikanzgrenze wurde allerdings knapp verfehlt ($p=0,06$).

Retrospektiv dauerte das RFI der Remissionspatienten im Mittel 67,81 Monate und war damit signifikant länger als das RFI der NC Patienten mit 34,24 Monaten und der PD Patienten mit 29,61 Monate (Tab. 35).

Der prognostische Wert des RFI (mit einem Grenzpunkt bei 24 Monaten) schien bei unseren Patienten somit spezifisch für eine Remission und weit weniger generell für einen Response zu gelten. Immerhin hatten 56,6% der Patienten mit RFI unter 24 Monaten einen Response.

Auch hier kommt wieder zum Ausdruck, daß es sich bei den NC Patienten (die den Großteil der Responsepatienten bildeten) mög-

licherweise um latent primär Progrediente handeln könnte mit resistentem, aber langsam wachsendem Tumorgewebe.

Hiergegen spricht allerdings, daß die Responsedauer der Patienten mit RFI unter 24 Monaten nicht signifikant kürzer als die der Patienten mit RFI über 24 Monaten war. Es ist nicht wahrscheinlich, daß ein schleichend wachsender Tumor (der resistent ist, aber nach 3 Monaten als NC Response gewertet wird) beinahe die gleiche "Responsedauer" der tatsächlich remittierenden Tumoren erreicht.

Zieht man einen statistischen Schnitt bei einem RFI von 12 Monaten, ergibt sich eine signifikante prognostische Valenz für die Response-dauer (Tab. 37). Patienten mit RFI unter 12 Monaten hatten eine Responsedauer von 22,3 Wochen (Mittel), mit RFI über 12 Monaten eine Responsedauer von 41,3 Wochen (Mittel). Für die Prognose bezüglich der Überlebenszeit fanden wir ein signifikantes Ergebnis bei einem Schnitt bei 36 Monaten RFI (Tab. 38). Darunter betrug die Überlebenszeit 26,2 Monate (Mittel), darüber 41,1 Monate (Mittel).

Das RFI war in unserem Patientengut bei der prognostischen risk-Zuteilung von großer Bedeutung, besonders für eine mögliche Remission. Die Einteilungsgrenze von 24 Monaten war für die Responderate geeignet, weniger für die Überlebenszeit, nicht jedoch für die Responsedauer.

Mehrfach wurde bereits die prognostische Wertigkeit der Metastasierungsgewebe angesprochen. Waren Metastasen in der Leber nachzuweisen, betrug die Responderate nur 40% (Tab. 24). Dies korrelierte mit den Ergebnissen verschiedener Autoren (19,26,32,50). Für Lungenmetastasierte betrug die Responderate 50% und war damit nur wenig günstiger. Dieses Resultat deckte sich nicht mit Ergebnissen aus der Literatur, die eine günstige Prognose für Lungenmetastasen fanden (19,32). Es ist nach unseren Erfahrungen sinnvoll, Patienten mit viszerale Metastasen (Leber, Lunge, ZNS) der HR-Gruppe und Patienten mit Knochen-, Weichteil-, Haut- und Pleurametastasen der LR-Gruppe zuzuordnen. Die Ansprechbarkeit dieser Gewebe der LR-Gruppe ist allgemein bestätigt (17,19,26,32). Für die Dauer des Ansprechens waren nur Leber- und ZNS-Metastasen von ungünstiger

Prognose, nicht aber Lungen- oder andere Metastasen (Tab. 25).

Ein höchst sinnvoller Parameter war in unserer Studie die Anzahl der filiarisierten Gewebe (Tab. 39). War nur 1 Gewebe metastastisch befallen wurde in 75% ein Response erreicht, bei 2 und mehr betroffenen Geweben in 55%.

Die Remissionspatienten hatten in 43,8% nur 1 Metastasenlokalisation und in 12,5% über 2.

Die Progressionspatienten hatten in 26,9% nur 1 Metastasenlokalisation und in 38,5% über 2.

Die Signifikanz bewegte sich knapp über dem Signifikanzniveau, und die prognostische Bedeutung der Metastasenanzahl war damit deutlich größer als die der Metastasierungsgewebe.

Die prognostische Bedeutung der Hormonrezeptoren wurde bisher kontrovers diskutiert. Es gibt Autoren, die eine Relevanz für einen möglichen Therapieerfolg bestritten (108), andere, die diesen Einfluß betonten und mit Studien belegten (27,33,48,102). Bei unserem selektionierten Patientengut erwies sich der Rezeptorstatus als eingeschränkt prognostisch bedeutsam (Tab. 40).

6,3% der Remissionspatienten hatten einen positiven Rezeptorstatus, 34,5% der NC Patienten und 7,7% der Progressionspatienten ebenfalls. Faßt man die Respondergruppe zusammen, hatten 24,4% der Responder einen positiven Rezeptorstatus, dagegen nur 7,7% der Nonresponder.

18,6% der Remissionspatienten hatten einen negativen Rezeptorstatus, 10,5% der NC Patienten und 19,2% der Progressionspatienten ebenfalls. Faßt man die Ansprechergruppe zusammen, hatten 13% der Responder einen negativen Rezeptorstatus, dagegen 19,2% der Nonresponder.

Bei vielen Patienten war der Hormonrezeptorenstatus unbekannt, dies entsprach statistisch in 50 bis 60% einem positiven Status (58), bei anderen war nur der Östrogen- oder Progesteronrezeptorenstatus positiv.

Keine Prognose gewannen wir aus dem Wissen des Hormonrezeptorenstatus für den Grad des Ansprechens. Lediglich 7,7% aller östrogen- und progesteronpositiven Patienten erreichten eine Remission, 76,9%

einen NC und 15,4% waren primär progredient (Tab. 40).

Erstaunlich ist, daß bei unseren Patienten ein NC viel besser als eine Remission positiv mit einem positiven Rezeptorstatus korreliert war. Dies könnte damit zusammenhängen, daß das RFI der späteren Remissionspatienten länger andauerte als das der NC Patienten. In diesem längeren Zeitraum ist die Wahrscheinlichkeit eines Rezeptorwandels, der häufiger vom positiven zum negativen geschieht, größer, sei es ein spontaner Wechsel oder durch vorangegangene Hormontherapie induziert. Dagegen spricht aber, daß der Rezeptorstatus in den meisten Fällen im Tumormuttergewebe und damit vor dem RFI bestimmt wurde. Das wiederum würde bedeuten, daß die Zahl der rezeptornegativen Remissionspatienten (mit 18,8% schon überraschend hoch) eher noch höher läge, da der Zeitraum zwischen Rezeptordiagnose und jetziger Therapie statistisch größer ist als bei den NC Patienten und den Nonrespondern.

In unserer Studie schien der Östrogenrezeptoren-(ER) Gehalt prognostisch bedeutsamer, als der Progesteronrezeptoren-(PR) Gehalt (Tab. 40). Die Aufschlüsselung zeigte, daß 31,1% der Responder positive ER hatten und nur 11,5% der Nonresponder.

17% der Responder hatten negative ER, jedoch 30,8% der Nonresponder.

Der PR Gehalt war nur leicht mit dem Therapieerfolg korreliert. In der Literatur gibt es die gegensätzliche Meinung, daß der PR Gehalt prognostisch aussagekräftiger sei (53). In diesem Zusammenhang muß man berücksichtigen, daß die PR möglicherweise indirekt von den ER abhängig sind. Man könnte hypothetisch formulieren, daß die PR den ER jeweils "nachfolgen", Patienten, bei denen ein unterschiedlicher Status diagnostiziert worden sei, sich im Prozeß des Rezeptorwandels befunden hätten. In diesem Fall schienen die ER zwar prognostisch bedeutsamer, obwohl die gleiche Korrelation mit den PR latent existierte.

Hiergegen ist einzuwenden, daß als einer der MPA-Wirkmechanismen die Hemmung der ER Synthese erkannt wurde (104), möglicherweise also doch primär die prognostische Abhängigkeit vom ER Status besteht, die für unsere Patienten klinisch anamnestisch zutraf.

Die Responsedauer unserer Patienten war vom Rezeptorstatus relativ unabhängig, bei der Überlebenszeit nach Erstmetastasierung ließ sich eine schlechtere Prognose für rezeptornegative Patienten feststellen (Tab. 41). Interessant ist, daß die NC Patienten verglichen mit den Remissionspatienten eine deutlich kürzere Responsedauer hatten, was möglicherweise wieder auf einer nicht erkannten schleichenden, primären Progression beruhen könnte (s.o.).

Der Menopausenstatus unserer Patienten war von prognostischer Bedeutung sowohl für den Therapieerfolg, als auch die Responsedauer (Tab. 42, Abb. 12). Dieses Ergebnis deckte sich mit anderen Untersuchungen (32).

Nur eine Remissionspatientin war bei Therapiebeginn prämenopausal, 5 NC Patientinnen waren ebenfalls prämenopausal, allerdings waren 4 der 5 Patientinnen chemotherapeutisch vorbehandelt worden, woraus möglicherweise eine zumindest partielle Ovarinsuffizienz resultiert haben könnte.

Die relativ hohe Ansprechrate der prämenopausalen NC Patientinnen würde dann darauf beruhen, daß die Ovarfunktion de facto bereits abgeschwächt war mit den prognostisch günstigen hormonellen Veränderungen, ohne, daß dies klinisch bereits als Menopause zu erkennen gewesen wäre. Dieser Zustand entspräche einem latenten Postmenopausenstatus, der sowohl durch zytostatisch Vortherapie als auch durch eine adjuvante Chemotherapie verursacht sein könnte.

Von großer Wichtigkeit für die Prognose unserer Patienten war die Vortherapie. Die Zahl erfolgter kurativer Operationen hatte keinen signifikanten Einfluß auf den Therapieeffekt (Tab. 43). Tendenziell hatten die nur einmal Operierten eine schlechtere Prognose (42% primäre Progredienz) als die mehrmals Operierten (25% primäre Progredienz). Mehrfache Operationen und damit die Möglichkeit lokaler Therapiemaßnahmen lassen auf einen langsamen Krankheitsverlauf mit der etwas besseren Prognose schließen. Auch die operative Verkleinerung der Tumormasse könnte die bessere Ansprechbarkeit auf MPA erklären.

Bestrahlungen repräsentieren oft ein weit fortgeschrittenes Krank-

heitsstadium, was sich bei unseren Patienten signifikant höher (75%) als bei einer Vorbestrahlung (66,6%) und bei mehreren Vorbestrahlungen (31,3%) (Tab. 44).

Eine kleine Anzahl erfolgter zytostatischer Vortherapien und ein langandauernder Erfolg einer solchen waren in signifikanter Weise für die MPA-Therapie prognostisch günstig, wohingegen eine frühere Hormontherapie irrelevant für den Therapieerfolg blieb.

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zur Meinung anderer Autoren, die eine frühere Hormontherapie und den Erfolg einer solchen als bedeutender für den Therapieerfolg einstufen (19).

Eine frühere erfolgreiche Chemotherapie reduziert die Tumormasse oft in beträchtlichem Ausmaß, wodurch die höhere Erfolgschance einer darauffolgenden MPA-Therapie erklärt werden könnte. Betrug die Responsedauer der effektivsten erfolgten Chemotherapie über 12 Monate, konnte in 80% ein Response erreicht werden. War mit Chemotherapie kein Erfolg erzielt worden, sprach das MPA nur in 41,7% an (Tab. 47).

Eine große Anzahl vorangegangener Chemotherapien spricht für ein aggressives Tumorgeschehen, voraus sich die relativ schlechte Prognose für eine darauffolgende MPA-Therapie erklärt. War noch keine chemotherapeutische Vortherapie erfolgt, betrug der Response 85%, bei 1 oder mehreren Vortherapien war der Response mit 50% und 57,1% signifikant schlechter (Tab. 45).

Anzahl und Erfolg vorangegangener Hormontherapien hatten keinen signifikanten Einfluß auf den Therapieeffekt unserer Patienten (Tab. 46,48). Dies könnte vor allem damit erklärt werden, daß durch eine Hormontherapie häufig ein Hormonrezeptorwechsel zum negativen induziert wird. Die bessere Prognose, die sich aus der Tatsache ergibt, daß der Tumor auf eine hormonelle Therapie angesprochen hatte, würde in diesem Fall durch den Hormonrezeptorstatuswechsel egalisiert.

Ein eventueller Therapieerfolg mit MPA war für unsere Patienten mit einer längeren Überlebenszeit nach Erstmetastasierung signifikant

korreliert (Abb. 13).

Dies wurde auch in einer anderen Studie festgestellt (70).

Der Leistungsgrad (nach Karnofsky-Index klassifiziert) war für unsere risk-Zuordnung von Bedeutung (s.o.). Wir stellten bei unseren Patienten keine Relation zwischen Leistungsgrad und Therapieerfolg her, vor allem, weil nur eine relativ kleine Fallzahl bezüglich dieses Parameters objektivierbar kontrolliert worden war. Allerdings muß die Funktion des Leistungsindex als Prognosekriterium kritisch diskutiert werden, da man gerade den Patienten mit schlechter körperlicher Verfassung (somit der high risk-Gruppe zugeordnet) die therapeutische Konsequenz, die sich aus dieser Zuordnung ergeben würde (Chemotherapie), wegen der eingreifenden Nebenwirkungen weniger gern zumutet, sondern tendenziell die weichere Hormontherapie bevorzugen würde.

Die prognostische Bedeutung einiger Laborparameter wurde ausführlich diskutiert (5.3.4.).

Ohne Einfluß auf den Therapieeffekt erwiesen sich in unserer Untersuchung der TNM-Status zum Zeitpunkt der ersten Diagnose und das Alter der Patienten.

Zusammenfassend ist die risk-Einteilung als sinnvoll und aussagekräftig zu beurteilen, allerdings könnte man Modifikationen diskutieren. Das RFI hat eine valide prognostische Bedeutung, wie auch der Hormonrezeptorstatus, obwohl auch rezeptorpositive Patienten von der Therapie profitierten. Die Anzahl der Metastasengewebe war von größerem Wert als die Gewebetypen der Metastasen. Anstelle des Leistungsgrades schienen uns die erfolgte systemische Chemotherapie und deren möglicher Erfolg, sowie einige Laborparameter sinnvollere prognostische Parameter zu sein.

6. STATISTISCHER TEIL

Die statistische Bearbeitung der digital verschlüsselten Parameter und Werte erfolgte unter Zuhilfenahme des Zentralrechners der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität. Als Software wurde das BMDP-Programmkonglomerat verwendet.

Als Maß für die statistische Streuung der Ergebnisse wurden der Mittelwert, der Median (mit Angabe des ranges) und die Standardabweichung berechnet, außerdem das Q_1 - und das Q_3 -Quantil dargestellt.

$$\text{Mittelwert} = \frac{\sum x_i}{n}$$

Median = Mitte der, der Größe geordneten Werte.
Ist der Wertebereich eine gerade Zahl, ist der Median das arithmetische Mittel der beiden in der Mitte stehenden Zahlen.

range = höchster - niedrigster Wert
(mit Angabe dieses Bereichs)

$$\text{Standardabweichung} = \sqrt{\frac{\sum (x_i - m)^2}{n - 1}}$$

Q_1 = Wert, unterhalb dessen ein viertel aller Werte liegen (25. Perzentile)

Q_3 = Wert, oberhalb dessen ein viertel aller Werte liegen (75. Perzentile)

Die Überlebenskurven und (in analoger Weise) die Kurven der Responseudauer sind nach Cutler-Ederer berechnet und geplottet worden (31).

d_x : verstorben während einer Zeitspanne

w_x : lebend aus der Studie ausgeschieden

u_x : mit unbekanntem Status ausgeschieden

l_x : Patienten, die lebend in das Intervall eintreten

$$l'_x = l_x - \frac{1}{2} (u_x + w_x) \quad \text{Fälle unter Risiko}$$

$$q_x = d_x / l'_x \quad \text{Sterberate}$$

$$p_x = \prod_{i=0}^x (1 - q_i) \quad \text{Überlebenswahrscheinlichkeit}$$

$$s_x = p_x \sqrt{\sum_{i=0}^x \frac{q_i}{l'_i - d_i}} \quad \text{Standardabweichung der Überlebenswahrscheinlichkeit}$$

$$l_x = \frac{p_x (1 - p_x)}{s_x^2} \quad \text{effektive Fallzahl, auf deren Basis die Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit berechnet wurde}$$

Die Signifikanz des Unterschieds dieser Kurven wurde nach Mantel (61) und Cox (28,29) berechnet.

$$x_m^2 = (\underline{0} - \underline{E})' \underline{V}^{-1} (\underline{0} - \underline{E})$$

(verteilt wie x^2 mit $k - 1$ Freiheitsgraden)

$$\underline{E} = \sum E(\underline{x}_i)$$

$$\underline{0} = \sum \underline{x}_i$$

$$\underline{V} = \sum \underline{V}_i$$

Bei qualitativen Merkmalen wurde der 4 Felder-chi²-Test durchgeführt, mit dem die Unabhängigkeit zwischen Spalten und Zeilen, bzw. die Wahrscheinlichkeit der Unabhängigkeit getestet wird (37).

Unter der Hypothese der Unabhängigkeit zwischen Zeilen- und Spaltenvariablen, ist der Erwartungswert des Feldes:

$$e_{ij} = r_i \cdot c_j / N$$

(r_i Zeile total
c_j Spalte total
N Gesamtfrequenz in der Tabelle)

Der (Pearson) chi²-Test der Unabhängigkeit zwischen Zeile und Spalte ist definiert als:

$$\chi^2 = \sum (a_{ij} - e_{ij})^2 / e_{ij} \quad (a_{ij} \text{ beobachtete Frequenz im Feld})$$

p = Wahrscheinlichkeit eines extremen Resultats unter der Hypothese der Unabhängigkeit.

Für den Vergleich zweier Gruppen mit quantifizierbaren Merkmalen wurde der t-Test durchgeführt.

Unter der Annahme, daß die Populationsvarianzen in den beiden Gruppen gleich sei, kann der Schätzwert der Varianz durch "averaging" der beiden Schätzwerte der Varianz erhalten werden.

Der t-Test für 2 unverbundene Stichprobengruppen wird so berechnet:

$$t = (\bar{x}_1 - \bar{x}_2) / \left[\left(\frac{(N_1 - 1) s_1^2 + (N_2 - 1) s_2^2}{N_1 + N_2 - 2} \right) \left(\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2} \right) \right]^{1/2}$$

Freiheitsgrade: N₁ + N₂ - 2

Waren quantifizierbare Merkmale zu testen, die in mehr als zwei Gruppen aufgeteilt waren, wurde eine Varianzanalyse durchgeführt, die die Gleichheit der Gruppenmittelwerte testet (13).

g = Zahl der Gruppen

x_{ij} = j-ste Beobachtung in der i-ten Gruppe

$\bar{x}_i$ = Mittelwert

N_i = Zahl der Beobachtungen i der i-ten Gruppe

Die Wahrscheinlichkeit (p-Wert) ist die Wahrscheinlichkeit, über den F-Bereich hinauszugehen, wenn die jeweiligen Gruppenmittel gleich sind.

Die Verteilung des F-Bereichs ist sensitiv unter der Annahme gleicher Populationsvarianzen.

$$F = \frac{\sum_i N_i (\bar{x}_i - \bar{x})^2 / (g - 1)}{\sum_i \sum_j (x_{ij} - \bar{x}_i)^2 / \sum_i (N_i - 1)}$$

7. ZUSAMMENFASSUNG

In einer 2 Jahre dauernden Multicenterstudie wurde mit experimentell pharmakokinetischen und klinischen Untersuchungsmethoden an 98 Patienten die Wirksamkeit einer hochdosierten Medroxyprogesteronacetat-(MPA-) Therapie beim metastasierenden Malignom, speziell beim Mammakarzinom geprüft. Bei 76 Patienten wurde zu den klinischen Verlaufskontrollen die Konzentration des MPA im Serum zu definierten Zeitpunkten durch einen Radioimmunoassay gemessen, bei 10 Patienten auch in malignen Exsudaten.

Die Patienten wurden an 7 Kliniken (überwiegend im Klinikum Großhadern) mit einer hochdosierten MPA-Therapie (1000-1500 mg/die) teilweise in Kombination mit weiteren Zytostatika in verschiedenen Applikationsmodi behandelt. Die Diagnose lautete überwiegend metastasierendes Mammakarzinom, in einigen Fällen Nierenzellkarzinom und Ovarialkarzinom.

Die Patienten waren größtenteils mehrfach - auch systemisch - vorbehandelt worden, hatten in vielen Fällen bereits multiple Metastasierungen und gehörten zu 40% einer erfahrungsgemäß prognostisch ungünstigen (high risk-) Gruppe an.

23% der Studienpatienten erreichten eine objektive Remission, weitere 40% einen no change-Response. Der Response dauerte 29 Wochen (Median). Dies lag im Bereich anderer Studien, die Remissionsquote war niedriger als in anderen Untersuchungen. Die körperliche Leistungsfähigkeit blieb unter Therapie etwa auf dem Ausgangsniveau, das Schmerzerleben besserte sich in vielen Fällen. Am meisten profitierten Patienten mit Weichteil-, Knochen- und Pleurametastasen, am schlechtesten sprachen Leber- und ZNS-Metastasen auf die Therapie an. Die Nebenwirkungen waren zwar im Vergleich mit Chemotherapien eher benigne und die Inzidenz niedriger, andererseits jedoch deutlich häufiger und gefährlicher als bisher in Veröffentlichungen angegeben. Insbesondere kam es zu 5 pulmonalen Embolien (davon 3 mit letalem Ausgang), mehr als die Hälfte der Patienten nahm (Median um 5 kg) an Gewicht zu und entwickelte ein ausgeprägtes cushingoides Syndrom.

Vielfältige ZNS-Nebenwirkungen kamen vor, denen bislang nur wenig Aufmerksamkeit zuteil geworden war.

In einer Analyse der Laborparameter wurde die prognostische Bedeutung insbesondere der BSG, Hb, Gamma-GT und alkalischen Phosphatase, weniger auch der LDH und des CEA transparent. Die Bedeutung, die dem Cortisol und dem Prolaktin in der Literatur zugesprochen worden war, ließ sich nur bezüglich der diagnostischen und prognostischen Funktion von Cortisol verifizieren, allerdings nur in begrenztem Maß.

Es erscheint den Ergebnissen zufolge sinnvoll und gerechtfertigt, mehrere Prognosekriterien zusammenzufassen, allerdings könnte man Modifikationen der Empfehlungen des Tumorzentrums München diskutieren. Das rezidivfreie Intervall (RFI) hatte eine valide prognostische Bedeutung, wie auch der Hormonrezeptorstatus, obwohl auch rezeptornegative Patienten von der Therapie profitierten. Das metastatisch befallene Gewebe war ebenfalls prognostisch relevant, allerdings in geringerer Signifikanz, als es die Anzahl der Metastasierungslokalisationen war. Die körperliche Verfassung schien uns kein prognostisch sinnvoller Parameter zu sein, hingegen die erfolgte systemisch zytostatische Vortherapie und deren Erfolg, wie auch einige Laborparameter (s.o.).

Unter der gesamten Therapie wurde ein MPA-Serumspiegel von 90 ng/ml (Median) gemessen. Im Verlauf der Therapie ergaben sich allerdings ausgeprägte Konzentrationsschwankungen, die zu einer Verkürzung der potentiell möglichen Responsedauer geführt haben könnten. Bei der Gruppe der Responder sank der MPA-Serumspiegel von 160 ng/ml zum Zeitpunkt des Responseeintritts auf 48 ng/ml zum Zeitpunkt des Relapses ab. Es scheint notwendig und konsequent zu sein, während der MPA-Therapie systematisch die Serumkonzentrationen zu kontrollieren, um bei einem Abfall auf therapeutisch möglicherweise ineffektive Spiegel rechtzeitig reagieren zu können (spiegeladaptierte Therapie).

Der MPA-Spiegel in malignen Exsudaten (somit am Wirkort, der Tumorzelle) betrug 39% der Serumkonzentration.

PROTOKOLL:

**PHARMAKOKINETISCHE UND KLINISCHE UNTERSUCHUNGEN
ZUR WIRKSAMKEIT VON MEDROXYPROGESTERONACETAT (MPA)**

1. Patientendaten:

Klinik

Name

Vorname

Verantwortl. Arzt

Geburtsdatum

Wohnung

Aufnahmedatum

2. Diagnose:

3. Therapieindikation:

a) Tumorprogredienz nach Ausschöpfung konventioneller Therapiemaßnahmen:

ja ☐ nein ☐

b) Tumorrezidiv bei Patientinnen mit Mamma-Ca und günstigen Prognosekriterien vor Chemotherapie:

ja ☐ nein ☐

c) Sonderindikationen (z. B.: Prostata-Ca, Endometrium-Ca, Nierenzell-Ca usw.):

4. Menopausenstatus:

prä ☐post ☐5. Hormonrezeptorstatus:
(fmol)

Primärtumor

E

Pr

Datum

Metastasen

E

Pr

6. VORBEHANDLUNG:

OP

Radiatio

Zytostatika▲

Hormone▲

▲ Angabe des Therapieerfolges (CR, PR, NC, PD)

7. MEDIKAMENTENANAMNESE:

(Präparat, Anwendungsdauer, Dosierung)

Psychopharmaka

Sedativa

Schlafmittel

Antihypertensiva

Antihypotonika

Antimykotika

Antibiotika

Antiemetika

Sonstige

Serotoninantagon.

Hormone

TRH-Test

8. METASTASIERUNGSSORTE:

Weichteile ☐
Knochen ☐
Lunge ☐
Leber ☐

Haut ☐
Pleuraerguß ☐
Aszites ☐
Sonstige ☐ welche?

Hauptmetastasierungslokalisation:

9. MPA – APPLIKATIONSART:

a) 1500 mg/Tag p.o.: Ampullen: 1000 mg ☐ FARLUTAL® CLINOVIR®
500 mg ☐ ☐ ☐
Tabletten: 250 mg ☐
200 mg ☐
100 mg ☐

b) 1000 mg/Tag i.m. plus 500 mg/Tag p.o. für 4 Wochen, ab 5. Woche 1000 mg/Woche i.m.

Ampullen: 1000 mg ☐ FARLUTAL® CLINOVIR®
500 mg ☐ ☐ ☐
Tabletten: 250 mg ☐
200 mg ☐
100 mg ☐

c) 1000 mg i.m. an 5 Wochentagen; insgesamt 20mal, dann wöchentlich 1×1000 mg i.m.

d) Kombination mit Zytostatika:

Applikationsart a) plus

- α) CMF (Bonadonna et. al.: New Engl. J. of Med., 294, 405, 1976) ☐
- β) VAC (Salmon, Jones: Onkologie 2, 45, 1979) ☐
- γ) Etoposid (Schell et. al.: Cancer Chemother. Pharmacol. 7, 223, 1982) ☐
- δ) Mitomycin C (Bartsch et. al., Onkologie 5, 249, 1982) ☐
- Ε) Vindesine (Smith, Powles: Cancer Chemother. Pharmacol. 2, 261, 1979). ☐

10. Laborbefunde:

	vor Therapie	5. Wo./29. Tag	9. Wo./57. Tag	13. Wo./85. Tag
BSG				
Hb				
Leukozyten				
Thrombozyten				
Kreatinin				
Hamst.-N°				
Harnsäure°				
GOT/GPT				
CHE°				
Gamma-GT				
alk. P.				
LDH				
Bili. ges.				
Calcium i. S.				
s. P.°				
CEA**				
BZT postprand.				
Prolactin***				
Östradiol***				
Cortisol*** (nüchtern)				

MPA*** s. Punkt 11

° fakultativ

** Verlaufskontrolle, wenn primär erhöht

*** Einsendung nach Klinikum Großhadern (s. Anhang II)

10. Laborbefunde.

	17. Wo./113. Tag	21. Wo./141. Tag	25. Wo./169. Tag
BSG			
Hb			
Leukozyten			
Thrombozyten			
Kreatinin			
Harnst.-N*			
Harnsäure*			
GOT/GPT			
CHE*			
Gamma-GT			
alk. P.			
LDH			
Bili. ges.			
Calcium i. S.			
s. P.*			
CEA**			
BZT postprand.			
Prolactin***			
Östradiol***			
Cortisol*** (nüchtern)			

MPA*** s. Punkt 11

* fakultativ

** Verlaufskontrolle, wenn primär erhöht

*** Einsendung nach Klinikum Großhadern (s. Anhang II)

12. MPA-SPIEGEL IM BLUT

obligat:	0 h:	1.Wo.:	5.Wo.:	13.Wo.:
fakultativ:	4 h:	8 h:	24 h:	48 h:
	72 h:	96 h:	120 h:	2.Wo.:
	3.Wo.:	4.Wo.:	6.Wo.:	9.Wo.:
	17.Wo.:	21.Wo.:		

13. MPA-SPIEGEL IM EXSUDAT

obligat:	0 h:	1.Wo.:	5.Wo.:	13.Wo.:
fakultativ:	4 h:	8 h:	24 h:	48 h:
	72 h:	9.Wo.:		

11. Verlaufsabogen

Therapiewoche	0.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
Datum													
MPA													
Zytostatika													
Leukozyten													
Thrombozyten													
Übelkeit/Erbrechen (I)													
Infektion (I)													
Ödeme (I)													
Glutalantzündung (I)													
Vaginalblutung (I)													
Tremor (I)													
Muskelkrämpfe (I)													
Schweißneigung (I)													
Cushingisierung (I)													
RR/Puls													
Gewicht kg													
EKG													
STI/Echo/EF nuc. (I)													
Verlaufscontrollen (III)													
Tumormarker													
obj. Therapieeffekt (IV)													
a) Knochen, b) Lunge,													
c) Leber, d) Weichteil,													
e) Haut													
Therapieeffekt gesamt (IV)													
a) - e)													
subj. Therapieeffekt													
f) Schmerzen (I)													
g) Karnofsky-Index (II)													

11. Verlaufsbogen

Therapiewoche	13.	14.	15.	16.	17.	18.	19.	20.	21.	22.	23.	24.
Datum												
MPA												
Zytostatika												
Leukozyten												
Thrombozyten												
Übelkeit/Erbrechen	(I)											
Infektion	(I)											
Ödeme	(I)											
Glutäalenzündung	(I)											
Vaginalblutung	(I)											
Tremor	(I)											
Muskelkrämpfe	(I)											
Schweißneigung	(I)											
Cushingisierung	(I)											
RR/Puls												
Gewicht kg												
EKG	(I)											
STI/Echo/EF nuc.	(I)											
Verlaufskontrollen	(III)											
Tumormarker												
obj. Therapieeffekt	(IV)											
a) Knochen, b) Lunge,												
c) Leber, d) Weichteil,												
e) Haut												
Therapieeffekt gesamt	(IV)											
a) - e)												
subj. Therapieeffekt												
f) Schmerzen	(I)											
g) Karnofsky-Index	(II)											

MPA - STUDIE

MERKBLATT ZUR SELBSTBEOBACHTUNG AMBULANTER PATIENTEN

BITTE KONTROLLIEREN SIE WÖCHENTLICH!

1.WOCHE 2.WOCHE 3.WOCHE 4.WOCHE 5.WOCHE 6.WOCHE

DATUM:

1.ERBRECHEN/ÜBELK.

2.GEWICHT

3.ENTZÜNDUNGEN

4.ÖDEME

5.MUSKELKRÄMPFE

6.VAGINALBLUTUNG

7.SCHWITZEN

8.ZITTERN D.HANDE

9.SCHMERZEN

10.WOHLBEFINDEN

BEMERKUNGEN:

Ludwig-Maximilians-Universität München

Klinikum Großhadern

Medizinische Klinik III Direktor: Prof. Dr. W. Wilmanns



Klinikum Großhadern, Postfach 701260, 8000 München 70
Medizinische Klinik III

8000 München 70,
Mardionienstraße 15
Durchwahl 70 95

FORSCHUNGLABOR A , TEL.7095/3155 , WILLICH

KLINISCHE STUDIE : WIRKSAMKEIT DER MPA - THERAPIE

MERKBLATT FÜR BEHANDELNDE ÄRZTE

1.MPA-APPLIKATION: ALTERNATIVE A) BIS D) (FARLUTAL ODER CLINOVIR)

- A) 1500 MG/DIE P.O.
- B) 1000 MG I.M. + 500 MG P.O./DIE FÜR 4 WOCHEN
DANN 1000 MG/WO. I.M.
- C) 1000 MG I.M. AN 5 WOCHENTAGEN FÜR 4 WOCHEN
DANN 1000 MG/WOCH E I.M.
- D) 1500 MG/DIE P.O. + CMF OD. VAC OD. ETOPOSID
OD. MITOMYCIN C OD. VINDESINE

2.LABORWERTE: VOR THERAPIE, 5. 9. 13. 17. 21. 25.WOCH E

BSG / HB / LEUKOZ./ THROMB./ KREATININ / HARNSÄURE /
HARNSTOFF-N / GOT-GPT / CHE / GAMMA-GT / ALK.P./ LDH /
S.P./ CA I.S./ BILI-GES./ BZT POSTPRANDIAL /
! PROLAKTIN / ÖSTRADIOL / CORTISOL / CEA

3.BLUT FÜR MPA-BEST: 0 STD., 1.WO, 5.WO, 13.WO.

2 MAL 4 ML BLUT IN EDTA, ZENTRIFUGATION UND VERTEI-
LUNG DES PLASMAS AUF 3 EPPENDORF-RÖHRCHEN
GEKÜHLT, WENN MÖGLICH EINGEFROREN NACH GROßHADERN S.O.

4.MAL.EXSUDAT FÜR MPA-BEST.: 0STD., 1.WO, 5.WO, 13.WO.

MEHRERE ML GEKÜHLT NACH GROßHADERN, HEPARINISIERT!
BITTE MIT UNS IN VERBINDUNG SETZEN (TEL.089/7095 3155)

5.VERLAUFSKONTROLLE: JEDE WOCH E: LEUKOZ., THROMB., RR, PULS, GEWICHT

FRAGE NACH A) EVT. NEBENWIRKUNGEN DER THERAPIE, WIE
ÖDEME, KRÄMPFE, CUSHINGIS., VAGINALBLUT., TRE-
MOR, SCHWEIßNEIG., ÜBELK., INFECT, GLUTÄALENTZ.
B) SUBJ. THERAPIEEFF.(SCHMERZEN, KARNOFSKYI.)
WENN MÖGLICH HERZFUNKTION (EKG, STI/ECHO/EF NUC)

ALLE 3 MONATE: RÖ-TH, SONOGR.(LEBER), SZINTI (KNOCHEN)
OBJ. THERAPIEEFF.(KNOCHEN,LEBER,LUNGE,
WEICHTEILE,HAUT)

Postanschrift
Postfach 701260, D-8000 München 70

Fernsprecher (Vermittlung)
(089) 70951

Fernschreiber
5 212 223 kmeh d

KLINIKUM GROßHADERN
FORSCHUNGSLABOR A / WILICH
POSTFACH 701260

8000 MÜNCHEN - 70

MPA - S T U D I E

MITTEILUNG ÜBER DEN BEGINN EINER MPA-THERAPIE

PATIENT (IN) :

GEBOREN :

ABT./STATION :

BEHAND. ARZT :

THERAPIEBEGINN :

BEMERKUNGEN :

BITTE SENDEN SIE DIE MITTEILUNG ÜBER DEN BEGINN DER MPA -
THERAPIE (HOCHDOSIERT FARLUTAL OD. CLINOVIR) MÖGLICHST UN-
MITTELBAR VOR THERAPIEBEGINN AN OBENSTEHENDE ADRESSE.

Tab. 33x: Veränderung der Laborparameter unter Therapie in Abhängigkeit von der Metastasierungslokalisation
(Mittelwerte und Medianwerte)

Metastasenlokalisation	Weichteile		Knochen		Lunge		Leber		Haut		Pleura		Sonstige	
	Mit. Med.		Mit. Med.		Mit. Med.		Mit. Med.		Mit. Med.		Mit. Med.		Mit. Med.	
BSG vor	43	30	50	35	47	28	72	82	39	30	65	46	58	65
BSG unter	60	54	43	25	40	41	62	67	56	52	42	43	56	49
BSG nach	88	87	66	60	55	40	70	79	70	60	71	61	72	62
Hb vor	12,7	13,2	12,3	12,5	12,4	12,7	11,4	11,8	12,7	13,1	12,3	13,0	12,0	12,5
Hb unter	12,3	13,0	12,7	12,8	12,9	12,9	11,4	11,2	12,6	12,2	13,0	13,1	12,0	11,8
Hb nach	12,7	12,6	12,3	12,1	12,6	13,0	10,9	11,2	12,7	12,7	13,4	14,0	12,0	13,4
Leukoz. vor	5787	5050	5203	4500	5678	4800	5139	4100	4895	4500	5715	5300	6668	4800
Leukoz. unter	5854	5600	5776	5600	5949	5700	5649	5300	5899	5900	8149	7700	6566	5650
Leukoz. nach	7276	7700	5867	5200	7243	6100	5974	4400	6836	6100	6649	7100	8736	7900
Thromboz. vor	210	208	166	157	191	183	114	106	175	190	220	236	151	152
Thromboz. unter	232	232	185	188	220	216	136	118	203	212	246	300	147	122
Thromboz. nach	274	255	180	172	218	236	111	100	163	140	218	255	218	235
Kreatinin vor	0,95	1,00	1,00	0,89	0,93	0,90	0,83	0,80	0,88	0,84	0,84	0,80	1,12	1,00
Kreatinin unter	1,01	1,00	1,03	1,00	1,01	1,00	0,84	0,80	1,01	1,00	0,95	0,95	0,95	1,10
Kreatinin nach	1,19	1,25	1,11	1,09	1,14	1,14	0,89	0,80	1,06	1,10	1,12	1,20	1,22	1,20
Harnstoff vor	31	32	36	37	37	40	41	34	33	33	32	36	39	38
Harnstoff unter	41	38	41	37	38	39	42	36	42	39	50	45	54	42
Harnstoff nach	44	41	48	41	42	39	44	36	40	33	42	42	44	39

Metastasenlokalisation	Weichteile		Knochen		Lunge		Leber		Haut		Pleura		Sonstige	
	Mit. Med.		Mit. Med.		Mit. Med.		Mit. Med.		Mit. Med.		Mit. Med.		Mit. Med.	
Harnsäure vor	4,90	4,90	4,61	4,20	4,79	4,40	4,75	4,45	4,15	4,00	5,31	5,19	5,17	5,00
Harnsäure unter	4,92	5,24	4,86	4,74	4,52	4,35	4,81	4,60	4,77	4,70	6,01	5,95	5,08	4,70
Harnsäure nach	6,27	5,80	5,52	5,30	5,18	4,64	4,94	5,20	5,14	5,30	5,80	5,80	5,86	5,50
GOT vor	11	10	18	12	18	12	37	29	13	10	17	12	28	17
GOT unter	12	9	18	11	14	11	31	25	16	10	16	9	20	14
GOT nach	9	9	17	11	13	11	30	25	16	10	10	11	11	9
GPT vor	11	9	16	10	16	11	27	26	13	10	20	12	18	14
GPT unter	12	12	17	12	16	11	26	17	19	14	15	10	18	13
GPT nach	13	12	15	12	11	11	23	17	12	12	11	12	11	12
CHE vor	4529	4455	4338	4176	4625	5095	3282	3390	4456	4310	3728	2800	3167	3278
CHE unter	4176	4260	4024	4145	4223	4314	2891	2817	3767	3860	3990	4110	3205	2600
CHE nach	4029	3755	4066	4139	3727	2895	2427	2439	3484	2607	4388	3755	3316	2754
Gamma-GT vor	50	41	97	41	61	33	244	116	36	20	74	34	177	64
Gamma-GT unter	58	27	102	23	57	22	250	91	79	21	80	20	257	50
Gamma-GT nach	48	50	90	37	77	24	179	140	77	55	40	19	157	43
alk. Phos. vor	117	150	249	157	172	139	321	218	150	127	230	234	387	185
alk. Phos. unter	178	96	257	138	153	113	439	212	176	108	232	96	420	180
alk. Phos. nach	141	139	344	204	124	115	629	249	175	152	150	142	327	147
LDH vor	427	239	407	229	531	256	785	414	279	219	418	240	472	269
LDH unter	444	253	456	261	487	282	804	399	336	259	239	248	288	310
LDH nach	398	298	580	317	532	312	1117	558	509	284	285	274	310	269

Metastasenlokalisation

	Weichteile		Knochen		Lunge		Leber		Haut		Pleura		Sonstige	
	Mit. Med.		Mit. Med.		Mit. Med.		Mit. Med.		Mit. Med.		Mit. Med.		Mit. Med.	
Bili. ges. vor	0,52	0,50	0,76	0,50	0,64	0,50	1,30	0,70	0,61	0,50	0,82	0,60	1,27	0,70
Bili. ges. unter	1,05	0,50	1,24	0,60	0,61	0,60	2,10	0,65	1,23	0,65	0,65	0,40	2,48	0,60
Bili. ges. nach	0,53	0,50	2,00	0,50	2,29	0,50	2,21	0,60	0,67	0,60	0,60	0,55	4,64	0,50
Calcium vor	2,36	2,34	2,37	2,34	2,33	2,30	2,30	2,25	2,31	2,28	2,37	2,30	2,24	2,25
Calcium unter	2,34	2,35	2,38	2,34	2,38	2,38	2,30	2,25	2,31	2,30	2,39	2,40	2,26	2,20
Calcium nach	2,32	2,37	2,32	2,38	2,26	2,21	2,34	1,28	2,32	2,39	2,26	2,25	2,24	2,21
Saure Phos. vor	14	13	13	13	11	8	16	11	16	15	10	10	17	15
Saure Phos. unter	10	8	11	11	10	9	10	10	10	9	17	17	12	10
Saure Phos. nach	9	9	14	11	11	11	17	12	9	9	38	38	15	11
Glucose pp vor	115	103	120	116	119	117	115	116	120	117	120	118	114	116
Glucose pp unter	95	88	114	103	135	132	121	112	127	100	132	122	138	134
Glucose pp nach	143	147	112	98	149	147	121	116	130	116	139	145	185	147
CEA vor	30	2	78	10	10	2	52	9	38	7	22	4	110	10
CEA unter	33	5	56	14	19	5	70	24	33	5	12	10	132	31
CEA nach	90	13	57	22	7	3	48	54	87	3	21	24	37	4
Prolaktin vor	14,6	9,2	13,0	9,0	12,1	9,2	12,6	9,5	12,2	9,2	10,4	8,3	14,3	12,1
Prolaktin unter	15,7	9,6	15,1	11,3	12,2	9,7	14,7	11,3	16,4	11,5	11,2	8,3	16,5	14,4
Prolaktin nach#	17,6	15,6	14,7	10,9	13,0	9,7	16,0	13,9	13,8	10,0	14,3	12,0	17,4	15,1
Cortisol vor	15,9	17,7	20,5	19,6	18,5	18,5	18,3	18,4	17,2	13,7	21,1	19,9	19,2	17,1
Cortisol unter	9,5	2,5	8,7	4,1	8,3	2,5	10,6	5,9	8,9	2,5	7,7	6,1	13,3	13,7
Cortisol nach	10,1	3,3	9,3	4,8	10,1	4,6	9,2	4,8	9,1	2,7	13,0	12,8	11,1	13,2

9. LITERATUR

- 1 AMADORI, D., Ravaioli, A., Barbanti, F.:
L'impeigo del medrossiprogesterone acetato ad alti dosaggi nella terapia palliativa del carcinoma mammario in fase avanzata.
Min. Med. 68 (1977) 3967
- 2 ANDERSON, D.G.:
Management of advanced endometrial adenocarcinoma with medroxyprogesterone acetate.
Am. J. Obstet. Gynecol. 92 (1965) 87
- 3 ANDERSON, D.G.:
The possible mechanisms of action of progestins on endometrial adenocarcinoma.
Am. J. Obstet. Gynecol. 113 (1972) 195
- 4 ARRAZOTA, J., Ramirez, G.:
Chemotherapy with and without hormonal manipulations in the treatment of advanced breast cancer. A collaborative study of the Wisconsin Clinical Center and the Chilean Cooperative Group.
Proc. AACR and ASCO (1981) C-401
- 5 BABCOCK, J.C., Gutsell, E.S., Herr, M.E., Hogg, J.A., Stucki, J.C., Barnes, E.L., Dulin, W.E.:
6 alpha Methyl-17 alpha hydroxyprogesterone-17-acylates, a new class of potent progestins.
J. Am. Chem. Soc. 80 (1958) 2904
- 6 BASTERT, G., Michel, R.Th.:
Hochdosierte Gestagentherapie mit Medroxyprogesteronacetat (HD-MPA) beim metastasierenden Mammakarzinom.
Medwelt 34 (1983) 378
- 7 BEATSON, G.T.:
Lancet II (1896) 104, 162
- 8 BLOMBERG, A., Leicher, M., Weber, F.:
Analyse der Möglichkeiten zur systematischen Früherkennung von Krebserkrankungen.
Bd. 1 (1981) 46

- 9 BLOOM, H.J., Hendry, W.F.:
Possible role of hormones in the treatment of metastatic testicule teratomas: Tumor regression with medroxyprogesterone acetate.
Brit. med. J. 3 (1973) 563
- 10 BLUMENSTEIN, G.R., Cardenas, J.O., Livingston, R.B., Einhorn, L.H., Freireich, E.J., Gottlieb, J.A.:
Clin. Res. 23 (1975) 3
- 11 BONTE, J., Decoster, J.M., Ide, P., Billet, G.:
Hormonoprophylaxis and hormone therapy in the treatment of endometrial andenocarcinoma by means of medroxyprogesterone acetate.
Gynecol. Oncol. 6 (1978) 60
- 12 BRAMBILLA, C., de Lena, M., Rossi, A., Valagussa, P., Bonadonna, G.:
Response and survival in advanced breast cancer after two non cross resistant combinations.
Brit. Med. J. 1 (1976) 801
- 13 BROWN, M.B., Forsythe, A.B.:
Robust tests for the equality of variances.
J.Amer. Statist. Assoc. 69 (1974) 364
- 14 BRUNNER, K.W., Sonntag, R.W., Alberto, P., Senn, H.J., Martz, G., Olbrecht, P., Maurice, P.:
Combined chemo- and hormonal therapy in advanced breast cancer.
Cancer 39 (1977) 2923
- 15 BRUNNER, K.W.:
Schweiz. Med. Wschr. 108 (1978) 1338
- 16 BUMMA, C.:
Hormone receptors and response of metastatic breast cancer to medroxyprogesterone acetate (MPA).
In (ed.) G.A. Nagel, G. Robustelli Della Cuna, P. Lanius: Medroxyprogesterone-Acetate (MPA) in the therapy of hormone dependent tumors.
Kehrer, Freiburg (1984)
- 17 CAFFIER, H., Horner, G., Baum, R.J.:
Behandlung des Adenokarzinoms des Endometriums mit Gestagenen.
Med. Klin. Sondernummer 2 (1982) 29

- 18 CAFFIER, H.:
High dose medroxyprogesterone acetate treatment in
advanced breast cancer.
In (ed.) P. Lanius, G.A. Nagel, G. Robustelli Della Cuna:
Medroxyprogesterone-Acetate in the therapy of advanced
breast cancer.
Kehrer, Freiburg (1983)
- 19 CAVALLI, F., Goldhirsch, A., Jungi, F., Martz, G., Alberto,
P.:
Vergleich von niedrig- und hochdosiertem MPA.
Med. Klin. Sondernummer 2 (1982) 19
- 20 CLAVEL, B.:
Medical treatment of malignant bone tumors (cacinolytica,
hormone therapy, immunotherapy)
Sem. Hôp. Paris 50 (1974) 287
- 21 CONTINHO, E.M., De Sanza, J.C.:
Conception control by monthly injections of medroxyproge-
steronesuspension and a long-acting oestrogen.
J. Reprod. Fertil. 15 (1966) 209
- 22 COOPER, R.G.:
Proc. Amer. Ass. Cancer Res. 10 (1969)
- 23 COOPERATIVE Breast Cancer Group:
Results of Studies of the Cooperative Breast Cancer
Group, 1961-1963.
Cancer Chemother. Rep. 41 (Suppl. 1) (1964) 1
- 24 COOPERATIVE Breast Cancer Group:
Progress report: results of studies by the Cooperative
Breast Cancer Group, 1956-1960
Cancer Chemother. Rep. 11 (1961) 109
- 25 CORNETTE, J.C., et al.:
Measurements of medroxyprogesterone acetate (Provera) by
radioimmunoassay.
J. Clin. Endocr. Metab. 33 (1971) 459
- 26 CORTÉS Funes, J., Mendez, J., Madrigal, P.L., Alonso, A.:
Behandlung des Brustkrebses mit 2 MPA-Dosierungen.
Med. Klin. Sondernummer 2 (1982) 15
- 27 COWAN, K., M.E. Lippman:
Steroid receptors in breast cancer.
Arch. Inter. Med. 142 (1982) 363

- 28 COX, D.R.:
Regression models and life tables.
J. Roy. Statist. Soc. 34, Series B (1972) 187
- 29 COX, D.R.:
Partial likelihood.
Biometrika 62 (1975) 269
- 30 CSAPO, A., De Souza-Filho, M.B., De Souza, J.C., De Souza, O.:
The effect of massive progestational hormone treatment on the human uterus.
Fertil. steril. 17 (1966) 621
- 31 CUTLER, S.J., Ederer, F.:
Maximum utilisation of the life tables. Method in analyzing survival.
J. Chron. Dis. 8 (1958) 699
- 32 DE LENA, M., Brambilla, C., Valagussa, P., Bonadonna, G.:
High-dose medroxyprogesterone acetate (MPA) in breast cancer resistant to endocrine and cytotoxic therapy.
Cancer Chemother. Pharmacol. 2 (1975) 175
- 33 DE SOMBRE, E.R., Smith, S., Block, G.E., Ferguson, D.J., Jensen, E.V.:
Predictions of breast cancer response to endocrine therapy.
Cancer Chemother. Rep. 58 (1974) 513
- 34 DI CARLO, F., Blisa, M., Conti, G.:
Riduzione delle capacità di legame del 17-beta-estradiol con i recettori specifici uterini da parte dei progestativi di sintesi.
Atti Soc. Ital. Sci. Veter. 28 (1974) 358
- 35 DOGLIOTTI, G.C., Gavosto, G., Molinatti, G.M.:
Trattamento del cancro avanzato della mammella con progestativi di sintesi.
Min. Med. 59 (1968) 4283
- 36 FISHER, E.R., Gregorio, R.M., Fisher, B., Redmond, C., Vellios, F., Sommers, S.C.:
Cooperating investigators: The pathology of invasive breast cancer.
A syllabus derived from findings of the national surgical adjuvant breast project (Protocol no. 4).
Cancer 36 (1975) 1

- 37 FORSYTHE, A.B., Frey, H.S.:
Tests of significance form survival data.
comp. Biom. Res. 3 (1970) 124
- 38 FRASER, I.S., Weisberg, E.:
A comprehensive review of injectable contraception
with special emphasis on depot medroxyprogesterone
acetat.
Med. J. Aust. (Suppl.) 1 (1981) 3
- 39 GANZINO, F., Robustelli Della Cuna, G.:
Adverse events during high-dose medroxyprogesterone
acetate for endocrine tumors.
In (ed.) P. Lanius, G.A. Nagel, G. Robustelli Della Cuna:
Medroxyprogesterone Acetate (MPA) in the Therapy
of Advanced Breast Cancer.
Kehrer, Freiburg (1983)
- 40 GOLDENBERG, I.S.:
Clinical trial of testololactone (NSC 23759), medroxyproge-
sterone acetate (NSC 26386) and oxylone acetate (NSC
47438) in advanced female mammary cancer. A report of
the Cooperative Breast Cancer Group
Cancer 23 (1969) 109
- 41 GORDON, G.G., Altman, K., Southren, A.L., Olivo, J.:
Human hepatic testosterone A-ring reductase activity.
Effect of medroxyprogesterone acetate.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 32 (1971) 457
- 42 HELLMANN, S., Harris, J.R., Canellos, G.P., Fisher, B.:
Cancer of teh breast.
In (ed.) De Vita, Hellmann, Rosenberg, Cancer:
Principles and Practice of Oncology, Chapter 27.
Lippingott, Philadelphia (1982)
- 43 HELMREICH, M.L., Husby, R.A.:
Identificatin of 6,21-dihydroxylated metabolite of medroxy-
progesterone acetate in human urine.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 22 (1962) 1018
- 44 HESSELIUS, I.R.:
Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit von MPA in
der Krebsbehandlung.
Med. Klin. Sondernummer 2 (1982) 7

- 45 HESSELIUS, I.R.:
Pharmacokinetics of medroxyprogesterone acetate and plasma levels in a long-term treatment.
In (ed.) L. Campio, G. Robustelli Della Cuna, R.W. Taylor: Role of Medroxyprogesterone in Endocrine-Related Tumors.
Raven Press, New York (1983)
- 46 HEUSON, J.C., Leclercq, G., Longeval, E., Deboel, M.C., Mattheim, W.H., Heimann, R.:
Estrogen receptors: prognostic significance in breast cancer.
In (ed.) W.L. McGuire, P.P. Carbone, E.P. Vollmer: Estrogen Receptors in Human Breast Cancer.
Raven Press, New York (1975)
- 47 IACOBELLI, S., Sala, G., Sorgenti, A., Toniolo, G.:
Evaluation of the effectiveness of steroids and cytostatica in the treatment of mammary carcinoma.
Medikon 617 (1974) 36
- 48 IACOBELLI, S., Longo, P., Scambia, G., Natoli, V., Sacco, F.:
Progesterone receptors and hormone sensitivity of human endometrial carcinoma.
In (ed.) S. Iacobelli, A. Di Marco: Role of Medroxyprogesterone in endocrine-related Tumors. Progress in Cancer, Research and Therapy, Vol. 15.
Raven Press, New York, 1980.
- 49 IACOBELLI, S., Natoli, C., Natoli, V., Gentiloni, N., Marchetti, P., Frate, L.:
Steroid hormone receptors and other factors in predicting response to endocrine therapy in breast cancer.
In (ed.) P. Lanius, G.A. Nagel, G. Robustelli Della Cuna: Medroxyprogesterone Acetate (MPA) in the Therapy of Advanced Breast cancer.
Kehrer, Freiburg (1983)
- 50 IZUO, M. et al.:
Hochdosierte orale MPA-Therapie.
Med. Klin. Sondernummer 2 (1982) 23

- 51 JENSEN, E.V., Polley, T.Z., Smith, S., Block, G.E., Ferguson, D.J., De Sombre, E.R.:
Reduction of hormone dependency in human breast cancer.
In (ed.) W.L. McGuire, P.P. Carbone, E.P. Vollmer:
Estrogen Receptors in Human breast Cancer.
Raven Press, New York, 1975.
- 52 JEPPSON, S. et al.:
Medroxyprogesterone acetate, estradiol, FSH and LH in
peripheral blood after intramuscular administration of
Depot-Provera to women.
Contraception 14 (1976) 461
- 53 JONAT, W.:
Steroid hormone receptors and prognosis in cases of
breast cancer.
In (ed.) P. Lanius, G.A. Nagel, G. Robustelli Della Cuna:
Medroxyprogesterone Acetate (MPA) in the Therapy
of Advanced Breast Cancer.
Kehrer, Freiburg (1983)
- 54 KARNOFSKY, D.A.:
Cancer 1 (1948) 634
- 55 KLAASSEN, D.J., Rapp, E.F., Hirte, W.E.:
Response to medroxyprogesterone acetate (NSC 26386) as
secondary hormone therapy for postmenopausal women.
Cancer Treat. Rep. 60 (1976) 251
- 56 KUPPERMAN, H.S., Epstein, J.A.:
Medroxyprogesterone acetate in the treatment of constitution-
al sexual precocity.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 22 (1962) 456
- 57 LAATIKAINEN, T. et al.:
Plasma medroxyprogesterone acetate levels following intra-
muscular or oral administration in patients with endome-
trial carcinoma.
Acta Obstet. Gynec. Scand. 58 (1979) 95
- 58 KIPPMAN, M.E., Allegra, J.C.:
Estrogen receptor and endocrine therapy of breast
cancer.
N.Engl. J. Med. 299 (1978) 930

- 59 MAAS, H., Engel, B., Nowakowski, H., Stolzenbach, G., Trams, G.:
Estrogen receptors in human breast cancer and clinical correlations.
In (ed.) W.L. McGuire, P.P. Carbone, E.P. Vollmer:
Estrogen Receptors in Human Breast Cancer.
Raven Press, New York (1975)
- 60 MALKASIAN, G.D., Decker, J.R., Jorgensen, D.G., Edmonson, J.H.:
Medroxyprogesterone acetate for the treatment of metastatic and recurrent ovarian carcinoma.
Cancer Treat. Rep. 61 (1977) 913
- 61 MANTEL, N.:
Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration.
Cancer Chemotherapy Reports 50 (1966) 163
- 62 MARTINO, G., Ventafridda, V.:
Effetto antalgico dell'alcoolizzazione ipofisaria, del medrosiprogestosterone acetato ad alte dosi e della loro associazione nel carcinoma mammario in fase avanzate.
Tumori 62 (1976) 93
- 63 MASKENS, a., et al.:
Serum levels of medroxyprogesterone acetate under various treatment schedules.
In: Proceedings AACR and ASCO, 21 (1980) 165
- 64 MATHRUBUTHAM, M., Fotherby, K.:
Medroxyprogesterone acetate in human serum.
J. of Steroid Biochem. 14 (1981) 783
- 65 MATHEWS, J.H., Abrams, C.A., Morishima, A.:
Pituitary adrenal function in ten patients receiving medroxyprogesterone acetate for true precocious puberty.
J. Clin. Endocrinol. 30 (1970) 653
- 66 MATTSON, W.:
High-dose medroxyprogesterone acetate in advanced mammary carcinoma. A phase II investigation.
Acta Radiol. Oncol. 17 (1978) 387
- 67 MORGAN, L.R. et al.:
1982.

- 68 MUGGIA, G.M., Cassileth, P.A., Ochoa, A.Jr., Flatow, F.A.,
Gellhorn, A., Hyman, G.A.:
Treatment of breast cancer with medroxyprogesterone
acetate.
Ann. Int. Med. 68 (1968) 328
- 69 NAGEL, G.A., Wander, H.E.:
Metastasierende Mammakarzinome.
Dt. Ärzteblatt 9 (1980) 399
- 70 NAGEL, G.A., Wander, H.E., Blossey, Ch., Holtkamp, W.:
Prognostic factors, hormonal characterization with
special reference to high dose medroxyprogesterone acetate
(HD-MPA) in metastatic breast cancer.
In (ed.) P. Lanius, G.A. Nagel, G. Robustelli Della Cuna:
Medroxyprogesterone Acetate (MPA) in the Therapy of
Advanced Breast Cancer.
Kehrer, Freiburg (1983)
- 71 NASH, H.A.:
Depo Provera: A review.
Contraception 12 (1975) 377
- 72 NOMURA, Y., Yamata, J., Kondo, J., Kondo, K., Terke-
naka, K.:
Clinical usefulness of estrogen receptor assay in early
and advanced breast cancer.
In (ed.) W.L. McGuire:
Hormones, receptors and breast cancer.
Raven Press, New York (1978)
- 73 NORDQUIST, S.:
Hormonal responsiveness of human endometrial carcinomas
studied in vitro and in vivo.
Studienliteratur, Lund (1969)
- 74 NORDQUIST, S.:
Survival and responsiveness of endometrial carcinoma in
organ culture.
Acta Obstet. Gynecol. Scand. 49 (1970) 275
- 75 PAINE, C.H., Wright, F.W., Ellis, F.:
The use of progestogen in the treatment of metastatic car-
cinoma of the kidney and uterine body.
Brit. J. Cancer 24 (1970) 277

- 76 PANNUTI, F., Pollutri, E., Andollina, A., Anzirino, F.,
Facchini, G.:
High doses of medroxyprogesterone acetate in Oncology:
Effects on the main parameters involved in blood clotting.
IRCS 5 (1972) 577
- 77 PANNUTI, F., Martoni, A., Pollutri, E., Cameta, P.,
Lenza, G.R.:
Medroxyprogesterone acetate (MPA): Effects of massive
doses in advanced breast cancer.
IRCS 2 (1974) 1605
- 78 PANNUTI, F., Fruet, F., Cricca, A.:
Pilot trial of the use of massive doses of medroxyprogeste-
rone acetate (MPA) orally in oncology.
IRCS Med. Sci. 5 (1977) 433
- 79 PANNUTI, F.:
Il ruolo dell'ormonoterapia nel candro della mammaria:
Il medrossiprogesterone acetato (MPA) ad alte dosi.
In: Chemoterapia dei Tumori Solidi, Ed.
Nuova, Bologna (1977)
- 80 PANNUTI, F., Martoni, A., Grilli, S.:
Endocrinoterapia dei tumori: revisione critica e recenti
acquisizioni.
Quarto Corso di Aggiornamento in Oncologia Medica,
Genova, January 11-15 (1978) 713
- 81 PANNUTI, F., Martoni, A., DiMarco, A.R., Piana, e.,
Sacconi, F., Becchi, G., Mattioli, G., Barbanti, F.,
Marra, G.A., Persiani, W., Cacciani, L., Spagnolo, F.,
Pallenzona, D., Rocchetta, G.:
Prospective, randomized clinical trial of two different high
doses of medroxyprogesterone acetate (MPA) in the
treatment of metastatic breast cancer.
Europ. J. Cancer 15 (1979) 593
- 82 PANNUTI, F., Burrioni, P., Fruet, F., Piana, E., Stochi, E.,
DiMarco, A.R., Cricca, A., Camggi, C.M.:
Anabolizing and anti-pain effect of the short-term treat-
ment with medroxyprogesterone acetate (MPA) at high oral
doses in oncology.
Panminerva medica 22 (1980) 149

- 83 PANNUTI, F., Camaggi, C.M., Strocchi, E., Giovannini, M., Iafelice, C., Canova, N., Costanti, B., Murari, G.:
High-dose medroxyprogesterone acetate therapy: Plasma levels and bioavailability.
In (ed.) L. Campio, G. Robustelli Della Cuna, R.W. Taylor: Role of Medroxyprogesterone in Endocrine-Related Tumors.
Raven Press, New York (1983)
- 84 PANNUTI, F., Martoni, A., Camaggi, C.M., Strocchi, E., Fruet, F., Marraro, D., Beghelli, P., Monari, P., Costani, B.:
Medroxyprogesterone acetate (MPA) high dose in advanced breast cancer: Italian experience.
In (ed.) P. Lanius, G.A. Nagel, G. Robustelli Della Cuna: Kehrler, Freiburg (1983)
- 85 PAVONE, M., EORTC Urological Group:
Medroxyprogesterone acetate in the treatment of prostatic cancer: Preliminary results of EORTC trial 30761 comparing MPA with stilbestrol and with cyproterone acetate.
In (ed.) L. Campio, G. Robustelli Della Cuna, R.W. Taylor: Role of Medroxyprogesterone in Endocrine-related tumors.
Raven Press, New York (1983)
- 86 PELLEGRINI, A., Robustelli Della Cuna, G., Massida, B., Bernardo, G., Mascia, V., Pavesi, L.:
Medroxyprogesterone acetate plus chemotherapy versus chemotherapy alone: 3 randomized clinical trials.
In: Proceedings of the International Symposium on Medroxyprogesterone Acetate. F.Cavalli et al. (ed.).
Excerpta Medica, Amsterdam (1982)
- 87 ROBUSTELLI DELLA CUNA, G., Martinetti, L., Bernardo-Strada, M.R., Bumma, C., Campio, L.:
High-dose medroxyprogesterone acetate (MPA) treatment in metastatic carcinoma of the breast: a dose-response evaluation.
Tumori 64 (1978) 64

- 88 SALA, G., Cavallero, C.:
Progestional activities of 6- α -methyl-17- α -hydroxy-
progesterone acetate.
Acta Endocrinol. 29 (1958) 508
- 89 SALIMTSCHIK, M., Mouridsen, H.F., Loeber, J., Johansson, E.:
Comparative pharmacokinetics of medroxyprogesterone ace-
tate (MPA) administered by oral and intramuscular route.
Cancer Treat. Rep. 63 (1979) 1153
- 90 SALMON, S.E., Jones, S.E.:
Oncology 22 (1979) 3
- 91 SCHINZINGER, A.:
Über carcinoma mammae. Verhandlungen der Dt. Gesell. für
Chirurgie, 18. Kongreß, Berlin 27.4. 1889
- 92 SCHMIDT-MATTHIESEN, Heinrich:
Gynäkologie und Geburtshilfe
5. überarb. und erw. Auflage, Schattauer, Stuttgart, 1982
- 93 SCHRIMAKER, K., et al.:
A radioummunoassay for serum medroxyprogesterone acetate.
J. Steroid Biochem. 9 (1978) 359
- 94 SCHWARTZ, F.W.:
Screening for breast cancer.
Editotiel. Lancet 8281 (1) (1982) 1103
- 95 SEEGER, S.:
Internistische Therapie des metastasierenden Mammakarzi-
noms.
Klinikerarzt 6,7 (1977) 569
- 96 SPIESSL, B., Scheibe, O., Wagner G. (ed.):
TNM-Atlas: Illustrated Guide to the Classification of
Malignant Tumors.
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1982)
- 97 STOLL, B.A.:
Progestins therapy of breast cancer: comparison of agents.
Brit. Med. J. 3 (1967) 338
- 98 STOTT, P.B., Zellkowitz, L., Tucker, W.G.:
Combination chemo-hormonal therapy for disseminated breast
carcinoma.
Cancer Chemother. Rep. 57 (1973) 106

- 99 STURM, G., Schulz, K.D.:
MPA assays: Measurement of plasma MPA levels in
high-dose MPA-treated patients.
In (ed.) A. Pellegrini et al.: Role of Medroxyprogesterone
in Endocrine-related Tumors. Vol. 3.
Raven Press, New York (1984)
- 100 TAMASSIA, V.:
Clinical Pharmacokinetics of MPA
In (ed.) P. Lanius, G.A. Nagel, G. Robustelli Della Cuna:
Medroxyprogesterone Acetate (MPA) in the Therapy of
Advanced Breast Cancer.
- 101 TAYLOR, C.W., Brush, M.G., King, R.J.B., Witt, M.:
The uptake of oestrogen by endometrial carcinoma.
Proc. R. Soc. Med. 64 (1971) 407
- 102 TENGLINGS, F.A.G., van Gilse, H.A., Henkelmann, M.S.,
Portengel, H., Alexieva-Figusch, J.:
Estrogen, androgen, glucocorticoid and progesterone recep-
tors in progestin-induced progression of human breast
cancer.
Cancer Res. 40 (1980) 2557
- 103 THOMSON, A.:
Brit. Med. J. II (1902) 1538
- 104 TSENG, I., Gurpide, E.:
Effects of progestins on estradiol receptor levels in human
endometrium.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 41 (1975) 402
- 105 TSENG, I., Gurpide, E.:
Induction of human endometrial estradiol dehydrogenase by
progestins.
Endocrinology 97 (1975) 825
- 106 TUMORZENTRUM München an den Medizinischen Fakultäten der
Ludwig-Maximilians-Universität und der Technischen Uni-
versität:
Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge.
Mammakarzinome.
Demeter, GräfelFin (München) (1983)

- 107 UNION International Contre le Cancer (UICC):
Manual of Cancer Chemotherapy. UICC Technical Report
Series - Volume 56.
(ed.) S. Monfardini, K. Brunner, D. Cranthre, D.
Olive, J. MacDonald, S. Eckhardt, J. Whitehouse, D. Reed.
Third Edition, Geneva (1981)
- 108 WANDER, H.E., Blossey, Ch., Köbberling, J., Nagel, G.A.:
Hochdosiertes Medroxyprogesteron Acetat beim metastasieren-
den Mammakarzinom: Beziehung zwischen Krankheitsverlauf
und Hormonprofilen.
Klin. Wochenschrift 61 (1983) 553
- 109 WANDER, H.E., Nagel, G.H., Blossey, H.Ch.:
Medroxyprogesteronacetat (MPA) und Aminoglutethimid (AG)
beim metastasierenden Mammakarzinom.
Onkologie (Sonderheft) 5 (1982) 28
- 110 WANDER, H.E., Nagel, G.A., Blossey, H.Ch., Kleeberg, U.:
Medroxyprogesterone acetate and aminoglutethimid (AG)
in combination in cases of metastatic breast cancer.
Report of two studied carried out by the working
group for internal oncology (A10) of the German Cancer
Research Association.
In (ed.) P. Lanius, G.A. Nagel, G. Robustelli Della Cuna:
Medroxyprogesterone Acetate (MPA) in the Therapy of
Hormone dependent Tumors.
Kehrer, Freiburg (1984)
- 111 WANDER, H.E., Nagel, G.A.:
Mammakarzinome, Vorsorge, Therapie, Nachsorge, Besondere
Fragestellungen.
Zuckschwerdt, München/Bern/Wien (1984)
- 112 ZANARTU, J., Ornetto, E.:
Long-acting injectable progestagens in fertility control.
In: Proceedings of the sixth Pan-American Congress of
Endocrinology, Mexico City, October 1965, Amsterdam,
Excerpta Medika (1966) 134 (International Congress Series
No. 112).

Hiermit möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. W. Wilmanns, Direktor der Medizinischen Klinik III / Klinikum Großhadern, für die Möglichkeit bedanken, mit dieser Arbeit an der Ludwig-Maximilians-Universität München zu promovieren.

Sehr herzlich danke ich Herrn Privatdozent Dr. K. Possinger für die Themenstellung, für sein stetes Interesse an der Arbeit und viele wertvolle Anregungen.

Den behandelnden Ärzten möchte ich für die einsatzbereite und kooperative Haltung danken:

Dr. Albrecht, Dr. Eiermann, Privatdozent Dr. Emmerich, Dr. Goldmann, Professor Dr. Hiller, Dr. Hoever, Dr. Jaspers, Dr. Jaudens, Privatdozent Dr. Jüngst, Dr. Mair, Dr. Mempel, Dr. Naujokart, Dr. Pape, Privatdozent Dr. Schmid, Dr. Tseutsoupulos, Dr. Wagner, Dr. Wolf-Hornung.

Freundliche Hilfestellung und ein gutes Arbeitsklima wurden von den medizinisch-technischen Assistentinnen Frau Lütjens, Frau Doischer und Frau Spermann kooperativ gewährt, vielen Dank.

Herrn Dr. Thieme danke ich für die zeitintensive Einarbeitung im Institut für Statistik und Biomathematik und für seine Geduld bei den vielfältigen Problemen.

Herr Dr. Braun übernahm freundlicherweise die Messung der Cortisol- und Prolaktinkonzentrationen im Institut für Klinische Chemie.

Herrn Schöffmann danke ich für die Anfertigung von technischen Materialien.

Nicht zuletzt sei Frau Sieg und Herrn Dr. Lanius i.V. der Firma Farmitalia für Hilfestellung bei verschiedenen Problemen gedankt.

Herzlichen Dank den 98 Patienten, die für spätere Patienten an der Studie teilnahmen.

Stefan N. Willich

curriculum vitae

- 1959 Geboren am 3. Juli in Düsseldorf als Sohn des Patentanwalts Wolfgang Willich und der Oberstudienrätin Anneliese Willich, geb. Schmidt
- 1969 Goldberg-Gymnasium Sindelfingen
- 1975 Internatsschule Michelbach an der Bilz
- 1976 Fanny-Leicht-Gymnasium Stuttgart
- 1978 Abitur
Studium der Musik und Germanistik in Stuttgart
- 1979 Studium der Medizin, Freie Universität Berlin
Aufnahme in die Studienstiftung des Deutschen Volkes
- 1981 Physikum
Wissenschaftlicher Mitarbeiter, neurophysiologische Abteilung, Institut der Physiologie, Freie Universität Berlin
- 1982 Staatsexamen I
- 1983 Studium der Medizin, Ludwig-Maximilians-Universität München
- 1984 Staatsexamen II
Studium der Medizin, New York University, USA
- 1985 Staatsexamen III
Approbation
- 1983 - 85 Dissertation Medizinische Klinik III, Klinikum Großhadern
- 1985 - 86 Postgraduierten-Stipendium des Deutschen Akademischen Austauschdienstes,
Research Fellow, Cardiovascular Division,
Department of Medicine, Brigham & Women's Hospital,
Harvard University Boston, USA

